

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E
FARMACEUTICHE**

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità
Mediche (DIMI)



Dottorato di Ricerca in
“EMATO ONCOLOGIA E MEDICINA INTERNA CLINICO-
TRASLAZIONALE (XXXIII ciclo)”

Curriculum
“GERONTOLOGIA, FISIOPATOLOGIA DELLE MALATTIE GERIATRICHE E
MEDICINA ANTI-AGING”
Coordinatore: Prof. Edoardo Giovanni Giannini

Osteosarcodinapenia in età geriatrica, studio epidemiologico: analisi dei fattori di rischio; studio degli algoritmi e valutazione densitometrica quantitativa e qualitativa (analisi in totalbody e TBS) in coorti di pazienti geriatrici protesizzati selezionati.

Relatrice: Prof.ssa Fiammetta Monacelli

Correlatori: Prof. Luigi Molfetta

Prof. Alessio Nencioni

Dott.ssa Monica Pizzonia

Candidato: Dott. Andrea Casabella

1 Introduzione	5
1.1 L'anziano fragile	5
1.2 Definizione di fragilità	6
2 Effetti dell'invecchiamento sul sistema muscolo-scheletrico	8
2.1 Tessuto osseo	9
2.2 Tessuto muscolare	14
3 Osteoporosi	20
3.1 Definizione	20
3.2 Epidemiologia	20
3.3 Classificazione	20
3.4 Eziologia e patogenesi	21
3.4.1 Il turnover osseo	24
3.4.2 Le proteine Wnt e le loro vie di segnalazione intracellulare	29
3.5 Clinica	32
3.6 Valutazione dei fattori di rischio	33
3.7 Diagnosi	34
3.7.1 Trabecular Bone Score	36
3.8 Trattamento	40
4 I cambiamenti della composizione corporea nel soggetto anziano	51
5 Sarcopenia	54
5.1 Definizione ed epidemiologia	54
5.2 Eziopatogenesi e fattori di rischio	56
5.3 Diagnosi	61
5.4 Interventi farmacologici e non farmacologici	62
6 Osteosarcodinapenia	64
6.1 Definizione e diagnosi	64
6.2 Epidemiologia	69
6.3 Fisiopatologia	70
6.4 Interventi farmacologici e non farmacologici	71
7 Il modello ortogeriatrico	74
7.1 Il paziente ortogeriatrico	74
7.2 Il percorso ortogeriatrico e il fracture liaison service	76
8 Osteosarcodinapenia in età geriatrica: il nostro studio osservazionale	80
8.1 Scopo dello studio	80
8.2 Materiali e Metodi	81
8.3 Risultati	91
8.4 Conclusioni	102
9 Bibliografia	106

1 Introduzione

La percentuale di coloro che superano i 65 anni rispetto al totale della popolazione è passata dal 6,2% agli inizi del secolo scorso al 20% del 2009 e si stima arrivi al 26,5% nel 2030. La maggior parte delle patologie più frequenti nell'intera popolazione ha una prevalenza e un'incidenza crescente in rapporto all'età. Le principali peculiarità legate alla **multimorbosità** sono: il peggioramento dell'indice prognostico, l'atipia di presentazione e la polifattorialità dei quadri clinici.

Risulta utile promuovere tutti quei fattori (sociali, economici, ambientali, individuali e sanitari) che nell'insieme permettano, se attuati, un "**invecchiamento attivo**", cioè quell'invecchiamento caratteristico di anziani che, pur essendo soggetti al decadimento funzionale ineluttabile e proprio della senescenza, conservano, fino alla fine dei loro giorni, una capacità funzionale che consente loro una vita autonoma e priva di disabilità.

Dei soggetti con più di 70 anni, il 10% ha uno stato di salute instabile, è affetto da morbidità complesse e va incontro a un rapido deterioramento delle capacità fisiche e cognitive. Nella letteratura geriatrica ci si riferisce a questi soggetti come "**fragili**"; la fragilità è intesa come maggiore vulnerabilità dell'individuo agli stress e, quindi, rappresenta una situazione complessa associata a numerose condizioni che predispone a esiti negativi e possiede connotati specifici che la diversificano dalla disabilità e dalla comorbidità con le quali, tuttavia, presenta alcune sovrapposizioni. La valutazione della fragilità non può prescindere dalla valutazione multifunzionale geriatrica, ossia da un processo di tipo dinamico e interdisciplinare volto a identificare e descrivere, o predire, la natura e l'entità dei problemi di salute di natura fisica, psichica e funzionale di una persona non autosufficiente, e a caratterizzare le sue risorse e potenzialità.

Questo approccio diagnostico globale, attraverso l'utilizzo di scale e strumenti validati, consente di individuare un piano di intervento sociosanitario coordinato e mirato al singolo individuo.

L'invecchiamento è associato ad una progressiva **perdita della massa ossea e muscolare**, che rende particolarmente fragile l'anziano, raggiungendo oltre la soglia di criticità, la condizione di **osteoporosi** e di **sarcopenia**.

Queste due condizioni rappresentano differenti aspetti dello stesso processo di atrofia muscolo-scheletrica correlata all'età, caratterizzata dalla riduzione delle fibre muscolari di tipo 2, dall'infiltrazione di tessuto adiposo nel muscolo e dalla riduzione della Densità Minerale ossea. Pertanto l'osteoporosi e la sarcopenia possono essere considerate due facce della stessa medaglia, o meglio una vera e propria sindrome geriatrica, che possiamo denominare "**osteosarcopenia**".¹ Si tratta di un processo cronico di deterioramento osseo e muscolare, che clinicamente si correla con disturbo dell'equilibrio e della deambulazione e, di conseguenza, con un aumentato rischio di cadute e di fratture. Tali eventi comportano gravi conseguenze cliniche, come la progressiva perdita delle capacità motorie e funzionali e quindi un aumento della mortalità.²

Per questo motivo, ci siamo concentrati sul paziente fratturato di femore, che rappresenta l'espressione paradigmatica di questo processo.

1.1 L'anziano "fragile"

Fra i soggetti con età superiore ai 65 anni, il 30% non è affetto da alcuna patologia importante (robusti), il 20% riferisce una patologia cronica senza particolari effetti sulla funzione fisica e cognitiva e il 50% presenta morbidità croniche multiple con conseguenti problemi di mobilità o difficoltà nello svolgimento delle attività della vita quotidiana in almeno il 40% dei casi.

Dei soggetti con più di 70 anni, il 10% ha uno stato di salute instabile, è affetto da morbidità complesse e va incontro ad un rapido deterioramento delle capacità fisiche e cognitive.

Nella letteratura geriatrica ci si riferisce a questi soggetti come "fragili"³.

Numerosi sono i tentativi di identificare gli anziani a rischio di disabilità e le sperimentazioni di interventi multidisciplinari diretti a prevenire il decadimento fisico e cognitivo che spesso si associa all'invecchiamento accelerato, spostando verso il termine della vita la comparsa di limitazioni nelle attività quotidiane.

Per definire questa popolazione "**a rischio**" vengono chiamate in causa la fragilità e la **multimorbilità**, considerate tra le "**sindromi geriatriche**" un raggruppamento di varie entità ancora oggi scarsamente definito. Disabilità e fragilità, pur essendo

due condizioni distinte, hanno in comune molte caratteristiche: la loro prevalenza aumenta all'aumentare dell'età, hanno una natura multifattoriale e condividono alcuni fattori di rischio, oltre ad alcuni meccanismi patogenetici.

Nonostante una generale concordanza sulle principali caratteristiche della fragilità nell'anziano, la patogenesi di questa sindrome rimane ancora da definire con soddisfacente precisione: alcuni ricercatori ritengono la fragilità un'accelerazione dei processi che producono l'invecchiamento, mentre altri hanno ipotizzato una fisiopatologia peculiare, distinta e indipendente da quella delle malattie croniche che sottendono alla multimorbilità.

La ricerca biomedica ha migliorato la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici di molte malattie e ha evidenziato le differenti necessità terapeutiche dei soggetti più anziani rispetto a quelli giovani.

Inoltre, dati raccolti su popolazioni diverse dimostrano come prevenzione e trattamenti efficaci possano fare molto per evitare o ritardare l'inizio delle malattie croniche e rallentarne l'evoluzione clinica ⁴.

Tuttavia, è sempre più evidente che l'approccio medico tradizionale al paziente anziano ha limitata efficacia nel rallentare il processo che conduce alla perdita di funzione e allo sviluppo di disabilità.

Negli anziani, e soprattutto nei grandi anziani, esiste cioè una sostanziale discrepanza tra malattia e decadimento funzionale, tanto che la cura focalizzata sulle singole malattie può avere effetti modesti sulla salute globale.

Sebbene questo fenomeno sia stato descritto da alcuni decenni, la sua origine e le sue conseguenze sulle modalità di curare gli anziani sono ancora oggi il centro focale della ricerca sia gerontologica che geriatrica.

Un aspetto qualificante di questa ricerca è stato quello di dimostrare che la condizione di fragilità, comunque definita, è di gran lunga il fattore di rischio più importante per il decadimento funzionale sia fisico che cognitivo, indipendentemente dalla diagnosi di malattia.

Quindi, l'obiettivo degli interventi di prevenzione della disabilità nella popolazione anziana dovrebbe essere mirato a identificare i soggetti a "rischio", cioè i fragili, al fine di mettere in atto misure che possano prevenire l'evoluzione della fragilità in disabilità.

Almeno teoricamente sarebbe importante anche prevenire lo sviluppo della fragilità. Tuttavia, poiché i meccanismi che conducono alla **fragilità età-correlata** sono a tutt'oggi non del tutto noti, questo approccio non è per ora perseguibile ⁵.

La prevenzione primaria delle malattie cardiache e dell'ictus ha determinato una riduzione della mortalità cardiovascolare del 25%. A questi risultati si devono aggiungere quelli derivati dalla prevenzione secondaria.

Se si conseguissero effetti comparabili sulla prevenzione e sul trattamento della fragilità, gli effetti sulla salute degli anziani e sulla riduzione della spesa sanitaria sarebbero smisurati.

Per questo motivo, alcuni economisti hanno sostenuto che la ricerca sull'invecchiamento e sulla fragilità rappresenta il settore più importante della ricerca biomedica e dovrebbe essere potenziata ⁶.

Nell'ambito della fragilità riconosciamo due processi: la sarcopenia e l'osteoporosi. Questi due processi aumentano il rischio di frattura da fragilità nell'anziano e di conseguenza abbiamo una mortalità stimata di 6-15 volte superiore rispetto ad una protesi d'anca in elezione e una destabilizzazione del paziente anziano fragile e perciò serve un approccio multidimensionale e multidisciplinare ⁷.

1.2 Definizione di fragilità

Per comprendere il significato di anziano fragile è necessario fare riferimento a un quadro che, oltre alla presenza di vera e propria malattia, consideri le modificazioni prodotte dall'invecchiamento a livello dei vari sistemi, poiché a queste sono strettamente correlati i profili di fragilità. Numerosi gruppi di ricercatori di base e clinici sono impegnati in questo ambito di studio e le definizioni elaborate per questa condizione sono molteplici: tutte condividono il denominatore di ridotta riserva funzionale, con progressiva inefficienza dei meccanismi deputati a ripristinare l'omeostasi biologica. Ne deriva che il termine fragilità, che indica una marcata vulnerabilità agli stress, come traumi anche modesti e condizioni acute di malattie. Nel corso dell'invecchiamento, la funzione dei vari sistemi e apparati tende a diminuire, con complesse interazioni organo-specifiche. Alcune funzioni che

richiedono elevati livelli di integrazione vanno incontro a modificazioni attraverso meccanismi assai più complessi e non completamente compresi.

L'esempio più evidente è la generale riduzione della velocità del **cammino**, un fenomeno cui contribuiscono alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico, insieme alla riduzione dell'efficienza cardio-respiratoria e della capacità aerobica del muscolo scheletrico. Come detto in precedenza, la fragilità si rende soprattutto evidente in condizioni che richiedono un rapido adattamento omeostatico, quali l'esercizio fisico intenso, importanti variazioni della temperatura ambientale o l'insorgenza di malattie acute.

Nella sua definizione più semplice, dunque, la fragilità è intesa come maggiore vulnerabilità dell'individuo agli stress e, quindi, rappresenta una situazione complessa associata a numerose condizioni che predispone a esiti negativi e possiede connotati specifici che la diversificano dalla disabilità e dalla comorbidità con le quali, tuttavia, presenta alcune sovrapposizioni .

I comuni indicatori di fragilità sono: **età avanzata**, **declino funzionale**, **disabilità** fisica e necessità di aiuto nelle ADL/IADL, frequenti **cadute e traumi** (frattura di femore), **malattie croniche**, **polifarmacoterapia**, stato sociale con dipendenza o necessità di caregivers, stato **cognitivo** con deterioramento o depressione, 26 istituzionalizzazione o ospedalizzazione, **malnutrizione**, **stato infiammatorio o disendocrino** (Fig.1) ⁸.



Fig.1: Patogenesi della fragilità nel paziente anziano in cui elementi sociali, psicologici e fisici confluiscono nel determinismo dello stato di sofferenza

2 Effetti dell'invecchiamento su sistema muscolo-scheletrico

La fragilità nell'anziano viene determinata da un disordine di multipli sistemi fisiologici che interagiscono tra loro. È noto che l'invecchiamento è caratterizzato da una graduale perdita delle riserve fisiologiche; nell'anziano fragile, tuttavia, la fisiologica riduzione dei meccanismi omeostatici dell'organismo avviene in maniera accelerata e clinicamente rilevabile come patologica.

Recenti studi suggeriscono che nel percorso di sviluppo della fragilità, alcuni organi e sistemi quali il sistema nervoso centrale (SNC), i sistemi endocrino, immunitario e muscolo scheletrico siano coinvolti in maniera particolarmente rilevante e strettamente integrata tra loro. In questo contesto la sarcopenia, definita come una progressiva perdita di massa muscolare scheletrica associata a perdita di forza e potenza muscolare, viene considerata come una componente chiave della fragilità dell'anziano ³. In condizioni fisiologiche infatti, l'omeostasi muscolare viene mantenuta in equilibrio tra formazione di nuove cellule muscolari, ipertrofia e perdita proteica grazie al coordinamento delle attività dei sistemi neuro-immunoendocrino modulati e regolati dallo stato nutrizionale e dall'attività fisica. Con la fragilità, questo delicato equilibrio si rompe, e le componenti reattive di infiammazione (interleukina 6, TNF α , PCR) e di ossidazione accelerano sia la perdita di massa e forza muscolare (sarcopenia) che la riduzione funzionale espressione clinica di tale perdita; assistiamo quindi ad un graduale **cambiamento nella composizione corporea**: una riduzione del tessuto muscolare ed osseo in favore di un aumento della massa grassa. La progressiva perdita della massa muscolo scheletrica e della forza è un processo tipico dell'invecchiamento, che comporta aspetti strutturali e funzionali, e si deve ricondurre ad un'eziologia complessa e multifattoriale, che rimane in parte ancora da definire.

Da un punto di vista clinico va notato tuttavia che anche una riduzione delle riserve in altri apparati come quello cardiocircolatorio, respiratorio, renale, emopoietico, il metabolismo glico-lipidico e lo stato nutrizionale possono influenzare direttamente e/o indirettamente la cascata funzionale e biologica caratteristica della condizione di fragilità .

L'osso va incontro ad una perdita di densità e cambiamenti nella geometria, nella porzione corticale e midollare, modificazioni delle **caratteristiche microarchitetturali**, dello spessore trabecolare e della porosità corticale, nel numero e nell'attività delle cellule osteo-progenitrici del midollo osseo. I muscoli presentano adattamenti nella composizione e nelle proprietà contrattili, riduzione dei motoneuroni, riduzione del reclutamento cellulare a livello delle giunzioni neuromuscolari, squilibrio nel turnover proteico, aumento dei segnali che conducono all'apoptosi e riduzione della rigenerazione muscolare.⁹

2.1 Il tessuto osseo

Come accennato i cambiamenti che si possono apprezzare con l'avanzamento dell'età, implicano sia aspetti strutturali che funzionali.

Densità dell'osso.

Entrambi i sessi perdono **DENSITÀ MINERALE OSSEA AREALE** (aBMD) a velocità relativamente lenta a partire dai 40 anni, approssimativamente 0,5% per anno. Le donne sperimentano una perdita accelerata dell' aBMD intorno ai 50 anni, approssimativamente 3%-5% per anno, all'inizio e durante la menopausa. La perdita maggiore di BMD si registra a livello delle vertebre, della pelvi e del polso. Dopo circa 10 anni dalla menopausa, la perdita di densità ossea rallenta ma rimane costante per il resto della vita.⁴ Gli uomini, che non sperimentano un' improvvisa perdita di secrezione degli ormoni sessuali, hanno una riduzione di densità ossea più lenta. Comunque, le riduzioni di massa ossea non sono proporzionalmente correlabili all'indebolimento scheletrico; ciò suggerisce che, oltre alla BMD, anche i cambiamenti architetturali sono i determinanti della qualità e della forza ossea¹⁰.

Geometria dell'osso.

Entrambi i sessi hanno uno specifico tasso età-correlato di apposizione periostale e di riassorbimento endocorticale. L'apposizione periostale negli uomini è più accentuata ed avviene soprattutto nella giovane età, mentre nella donna si apprezza durante tutta la durata della vita. Nelle donne, con l'invecchiamento, il riassorbimento endocorticale può notevolmente superare l'effetto dell'apposizione

periostale, determinando variazioni nella geometria ossea più rapidamente rispetto agli uomini¹¹.

Osso corticale e trabecolare.

Entrambe le porzioni sono interessate da variazioni interindividuali, che dipendono dall'età e dal sesso. Le modifiche più evidenti nell'osso corticale sono la riduzione della BMD e dello **spessore corticale**, l'aumento della porosità corticale e l'ampliamento della cavità midollare.¹² Le modifiche più pronunciate a livello architetturale sono la riduzione dello spessore trabecolare. L'assottigliamento e la rarefazione rendono l'osso trabecolare meno flessibile sotto normali carichi di compressione e vulnerabile a carichi insoliti o fuori asse.¹³

Cellule ossee e matrice.

Nel soggetto anziano il **turnover osseo** si attenua e si assiste ad uno squilibrio tra la quantità di osso depositato e quello riassorbito. L'emivita della matrice ossea si allunga, così come la sua esposizione al danno da fatica e microfrattura, con conseguente compromissione delle proprietà dei materiali. L'invecchiamento non risparmia nemmeno le principali popolazioni cellulari: si verifica una riduzione degli osteoblasti (sia per una riduzione dello stimolo alla differenziazione, sia per un maggiore impulso all'apoptosi) e degli osteociti (queste cellule, che sono i veri e propri "**orchestratori**" del rimodellamento osseo, sono le più longeve tra le cellule ossee con un'emivita di circa 50 anni, vanno incontro a morte per un processo stocastico che si verifica ad un tasso frazionario di circa il 2,5% annuo). Il tasso di rimodellamento osseo e la quantità di osso depositato si riducono con l'età verosimilmente per la riduzione del numero di cellule precursori degli osteoblasti. Inoltre gradualmente si riducono le lacune osteocitiche ed aumentano le inclusioni ipermineralizzate di calcio fosfato.

Il processo di mineralizzazione è influenzato dal ridotto rimodellamento osseo che si verifica con l'età. La TMD (**tissue mineral density**) è un parametro diverso dalla BMD, ed è influenzato dalla porosità dell'osso. Gli studi suggeriscono un aumento della mineralizzazione media dipendente dall'età, in parte a causa dell'accumulo di frammenti di tessuto "invecchiato".¹⁴

I “**microcracks**”, un aspetto micro strutturale che aumenta drammaticamente con l’età, consistono in un accumulo di danni microscopici, dovuti a stress meccanico associato al carico fisiologico. Questi micro danni risultano in parte dall’aumentata fragilità del collagene osseo dovuta agli AGEs (**advanced glycation end products**) e da cambiamenti dannosi nella rete proteica del collagene. Le “crepe” si propagano più facilmente nell’osso “invecchiato”, rendendolo meno resistente alle fratture, perché meno in grado di assorbire energie.¹⁵

Midollo osseo.

Naturalmente i cambiamenti strutturali e funzionali sovraccitati dipendono dal midollo osseo, che contiene le cellule staminali mesenchimali, che possono dare origine a diversi fenotipi cellulari, incluse le **cellule osteogeniche e miogeniche**, le cellule di supporto all’ematopoiesi e gli adipociti. Anche se la dimensione della popolazione cellulare nel midollo osseo rimane relativamente costante, con l’età lo stroma diventa progressivamente adipogenico, non in grado di sostenere un’efficace ematopoiesi. Nei soggetti osteoporotici è stato dimostrato una progressiva sostituzione adiposa nel midollo osseo a spese degli osteoblasti. Questo si verifica a causa di fattori locali e sistemici, tra cui mutazioni somatiche, aumento dei ROS, alterata risposta a fattori di crescita, accumulo degli AGEs ed aumento di espressione di citochine pro-infiammatorie (IL-6 e TNF-alfa).¹⁶

Fattori di regolazione del rimodellamento osseo: Ormoni.

Tra i fattori sistemici che influenzano il rimodellamento osseo, un ruolo importante è rivestito dalla diminuzione età correlata degli ormoni sessuali steroidei (estrogeni e testosterone), ormone della crescita, vitamina D e PTH.

L’**ormone paratiroideo** (PTH) può essere secreto in conseguenza ad un insufficiente apporto di calcio e stimola l’idrossilazione della vitamina D da parte del rene e, quindi, dell’assorbimento intestinale di calcio, e riduce anche la perdita renale di calcio. Questi effetti, volti a ristabilire il bilancio del calcio, aumentano il rimodellamento osseo e accelerano la perdita di tessuto. Tutto ciò è regolato dall’effetto del PTH sulla modulazione del sistema di segnalazione **OPG-RANKL-RANK**, in cui si osserva un incremento nella produzione di RANKL ed una diminuzione dell’osteoprotegerina che comportano una maggiore

osteoclastogenesi. Al contrario, una produzione intermittente di PTH risulta avere un effetto anabolizzante stimolando un aumento della formazione di tessuto osseo tramite la modulazione del percorso di segnalazione Wnt con conseguente incremento dell'**osteoblastogenesi**¹⁷. Per questo motivo si utilizzano, per il trattamento dell'osteoporosi, iniezioni giornaliere di PTH ¹⁸.

Gli estrogeni contribuiscono alla salute dell'osso modulando diversi pathways: riducono la differenziazione dei precursori degli osteoclasti bloccando la trascrizione della proteina attivatrice di RANKL; sopprimono la produzione di RANKL da parte degli osteoblasti, linfociti T e B; inibiscono l'attività degli osteoclasti maturi attraverso meccanismi recettore-mediato; modulano la produzione di IL-1, IL-6, TNF-alfa, M-CSF, prostaglandine; stimolano la differenziazione degli osteoblasti; inducono l'apoptosi degli osteoclasti tramite TGF-beta; incrementano la produzione di osteoprotegerina e TGF-beta. Una carenza protratta di estrogeni comporta un bilancio negativo cronico di calcio, dovuto al ridotto assorbimento intestinale e al ridotto riassorbimento a livello tubulare renale. Ciò spesso si associa a deficit di Vitamina D e si complica con iperparatiroidismo secondario, che conduce ad un aumentato riassorbimento osseo¹⁹.

Una perdita di estrogeni, quindi, riduce la longevità degli osteoblasti, e allo stesso tempo aumenta la produzione di RANKL e riduce la produzione di OPG, favorendo la formazione e l'attività degli osteoclasti. L'osso trabecolare è la porzione primariamente interessata dal deficit di estrogeni.

Recenti studi hanno dimostrato che la riduzione età-correlata dei livelli di **testosterone** libero possono giocare un ruolo nella perdita ossea nell'uomo anziano, principalmente perché è il substrato dell'**aromatasi**, che converte il testosterone in estrogeni. Quindi, diminuendo i livelli di estrogeni disponibili, esita in una condizione simile a quella della donna.

Anche nel maschio, in cui il calo di androgeni ha ruolo significativo nella formazione di nuovo osso, è stato dimostrato che la carenza di estrogeni è impattante sul rimodellamento osseo e che il ristabilirsi dei livelli di estrogeni ha un'azione maggiore sul rateo di rimodellamento rispetto al riequilibrio dei livelli di androgeni ²⁰. Anche i **glucocorticoidi** hanno un effetto diretto nella regolazione dell'omeostasi ossea. Se da un lato una loro concentrazione fisiologica ha un effetto anabolizzante

sul rimodellamento osseo, livelli farmacologici di glucocorticoidi sono fra le cause dell'insorgenza dell'osteoporosi. I glucocorticoidi inibiscono la differenziazione degli osteoclasti e ne aumentano il rateo di apoptosi. Inoltre, questi ormoni incrementano l'attività osteoclastica riducendo la quantità di OPG ed incrementando l'espressione del RANKL negli osteoblasti e del RANK negli osteoclasti. Altri farmaci che influenzano negativamente l'omeostasi ossea sono gli anticonvulsivanti e gli immunosoppressori, gli inibitori di pompa protonica, gli inibitori dell'aromatasi già citati, gli androgeni utilizzati nel trattamento del tumore alla prostata, gli antidepressivi.

Fra i fattori di regolazione paracrini, le prostaglandine da un lato stimolano il riassorbimento osseo tramite un incremento del rapporto fra RANKL ed osteoprotegerina determinando un aumento dell'osteoclastogenesi, dall'altro hanno un effetto nella stimolazione della proliferazione e del differenziamento degli osteoblasti. Anche le citochine hanno un ruolo importante nella determinazione del numero di osteoclasti disponibili per il riassorbimento osseo in quanto alcune (IL-6 e TNF α) favoriscono l'osteoclastogenesi mentre altre (IL-4 e γ -interferone) la inibiscono. Nelle donne in stato post-menopausale queste citochine svolgono un ruolo importante nella patofisiologia dell'osteoporosi in quanto aumentano l'espressione del RANKL.

Infine la ridotta produzione di GH da parte dell'ipofisi comporta una ridotta produzione epatica di IGF-1. La diminuzione della produzione scheletrica sistemica e locale di IGF-1 e 2, nonché l'aumento dei livelli di proteine leganti il fattore di crescita, con prevalenza della degradazione ossea rispetto alla crescita, risulta insufficiente a mantenere adeguati livelli di BMD.¹⁸

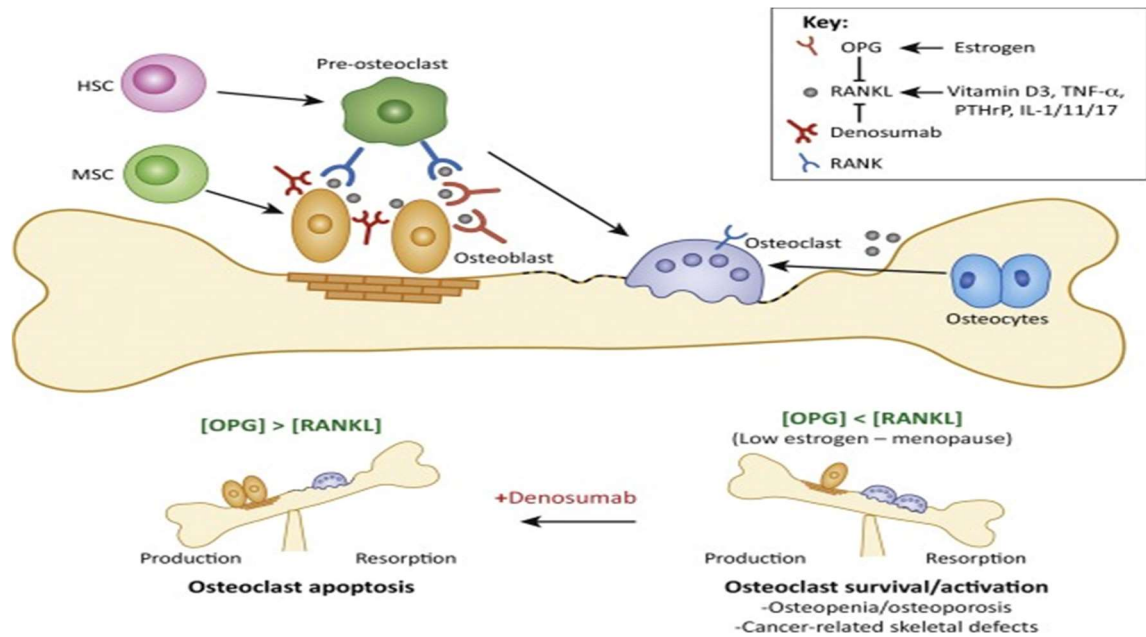


Figura 2. Controllo ormonale del riassorbimento osseo.

2.2 Tessuto Muscolare

Massa muscolare, forza e composizione corporea.

La massa muscolare magra e la forza si riducono a partire dai 40 anni circa per diventare circa il 25% del peso corporeo intorno ai 75-80 anni. L'area trasversale muscolare (CSA cross-sectional area) e la circonferenza muscolare si riducono del 40% dai 30 ai 60 anni, del 25-40% per decade oltre i 60 anni. La riduzione di massa muscolare, forza e potenza appare maggiore nell'uomo rispetto alla donna, nell'anziano rispetto al giovane, negli arti inferiori rispetto a quelli superiori.²¹

Il declino di massa muscolare correlato all'età è associato con una perdita di fibre di tipo II (**rapide**) più accelerata rispetto alle fibre di tipo I (**lente**), che tendono a diventare più sottili e atrofiche, e una perdita del contenuto di miosina. Tuttavia, l'atrofia muscolare non spiega completamente la riduzione della forza che si apprezza nel soggetto anziano. La compromissione del meccanismo di conversione energetica da ATP a risposta meccanica, potrebbe giustificare una riduzione della

tensione muscolare, che si manifesta clinicamente attraverso il sintomo “debolezza”.²²

Inoltre, progressivamente alla perdita di massa muscolare, l'area precedentemente occupata dalle fibre muscolari viene occupata dal grasso e dal tessuto connettivo. Anche i componenti residui del tessuto muscolare potrebbero essere infiltrati dai lipidi, che possono essere contenuti all'interno degli adipociti o depositati nelle fibre muscolari. I lipidi intra-miocellulari sembrano derivare dall'accumulo netto di lipidi a causa della ridotta capacità ossidativa delle fibre muscolari²³.

Infine, come per le cellule del midollo osseo, le cellule muscolari satelliti possono esprimere sia un fenotipo da adipocita che da miocita; l'espressione del fenotipo adipocitario incrementa con l'età. Se da un punto di vista biologico tale meccanismo non è stato ancora del tutto compreso, dal punto di vista funzionale è stato dimostrato che il contenuto di grasso a livello muscolare è inversamente correlato alla forza ossea sia a livello trabecolare che corticale a livello di tibia e femore, incrementando il rischio di fratture da fragilità.

Unità motoria.

L'unità motoria è la combinazione del singolo motoneurone e delle fibre muscolari innervate dalle sue connessioni; sono differenziate in tre classi in base allo specifico dimerio di miosina espresso nelle fibre. Le unità motorie lente contengono miosina tipo I, quelle rapide miosina tipo IIx, quelle intermedie miosina tipo Ha. Con l'età assistiamo a una riduzione del numero e della dimensione dei motoneuroni, alterazioni nel flusso assonale e nelle giunzioni neuromuscolari. I motoneuroni rimanenti tentano di reclutare le fibre denervate a raggruppare tipi di fibra simili, sostituendo il tipo di fibra all'interno dell'unità motoria; di conseguenza è possibile avere una netta inversione di fibre tipo II in tipo I, con un incremento dei tipi di fibra ibridi. Tuttavia, tali modificazioni nervose avverrebbero dopo l'ottava decade, per cui si possono considerare irrilevanti rispetto alla perdita di massa muscolare ormai già stabilizzata.²⁴

La Rigenerazione muscolare.

Le cellule satellite sono cellule progenitrici che si trovano sotto la lamina basale delle **miofibre**, responsabili della crescita postnatale, riparazione e della manutenzione del muscolo scheletrico. Sono considerate cellule staminali unipotenti, con la capacità di differenziarsi nella linea cellulare miogenica.

L'anziano presenta una scarsa rigenerazione muscolare in risposta ad un danno; ciò è dovuto al declino delle cellule satellite ed a un loro ritardo di attivazione. Questi cambiamenti potrebbero essere innescati da modificazioni dell'ambiente, come l'assottigliamento dell'interstizio, ridotto apporto di sangue, modifiche della giunzione neuromuscolare e dell'espressione di fattori regolatori miogenici (MRF).²⁵ Una riduzione o un ritardo dell'espressione dei MRFs può compromettere la proliferazione e la differenziazione dei mioblasti. La **miostatina**, un membro della grande famiglia dei fattori di crescita, riducendo la myo D e la miogenina, è un inibitore della differenziazione e della proliferazione della miogenesi.²⁶

Lo Squilibrio proteico.

Uno squilibrio a lungo termine tra il tasso di sintesi proteica e quello di degradazione, può sostenere il processo di perdita di massa muscolare che caratterizza il paziente geriatrico. Ciò è dovuto a **fattori nutrizionali, ormonali, locali, sistemici ed ambientali**. Come è noto l' "**anoressia dell'anziano**" comporta un ridotto apporto di nutrienti, tra cui gli amminoacidi; inoltre assistiamo alla ridotta espressione di ormoni anabolici in contemporanea ad un aumento di fattori infiammatori ed endocrini che operano in direzione catabolica. Infatti le citochine infiammatorie come TNF-alfa e IL-6, ormoni come il cortisolo e l'angiotensina, i ROS promuovono il pathway ubiquitina-proteasoma che compie la degradazione delle proteine a livello delle cellule muscolari.²⁷

Gli Ormoni.

Come accennato il profilo ormonale del paziente anziano è caratterizzato dalla riduzione degli ormoni anabolici (GH, IGF-1, insulina, ormoni sessuali) e dall'aumento di quelli catabolici (cortisolo, angiotensina), contribuendo all'impoverimento muscolare.

GH e IGF-1 sono promotori della sintesi delle proteine a livello delle fibre muscolari scheletriche. La crescita muscolare indotta da GH deve essere mediata dai livelli di IGF-1 circolante e anche, in maniera autocrina-paracrina dalla diretta espressione dei recettori di IGF-1 e GH sui muscoli target. Il loro effetto è mediato da recettori trans membrana che legano insulina e IGF-1, che attivando pathways anabolici, antiapoptotici e anticatabolici, stimolano la proliferazione, la differenziazione e la fusione delle cellule precursori. La riduzione di IGF-1 correlata all'età, induce una ridotta sintesi proteica, una ridotta attività delle cellule muscolari e dei motoneuroni, un'alterazione dei pathways che controllano la contrattilità delle fibre muscolari, una compromessa proliferazione delle cellule progenitrici e una ridotta capacità di risposta al danno.²⁸

Gli studi riguardanti gli effetti degli estrogeni e del testosterone sui cambiamenti muscolari età correlati sono ancora controversi. Gli estrogeni potrebbero avere un effetto diretto sulla massa muscolare, data la presenza di recettori alfa per estrogeni (ER-alfa) sulla membrana cellulare; inoltre un basso livello di estrogeni può indurre un effetto dannoso indiretto a livello muscolare, tramite l'incremento di citochine pro infiammatorie (come TNF-alfa e IL-6).²⁶ Anche la riduzione di testosterone determina una compromissione della sintesi proteica a livello muscolare. Tuttavia questi effetti possono essere modulati anche da altri fattori concomitanti, come il patrimonio genetico, la nutrizione e l'esercizio fisico.²⁹

Per quanto riguarda gli ormoni catabolici, è noto che il cortisolo stimola la degradazione e inibisce la sintesi proteica; nel setting clinico livelli di cortisolo più alti sono stati riscontrati su pazienti anziani sarcopenici, rispetto a quelli non sarcopenici.³⁰

Infine, bassi livelli di **Vitamina D** sono associati con ridotta massa muscolare, ridotta forza muscolare ed aumentato rischio di caduta. Anche il PTH può modulare la funzionalità muscolare attraverso un aumento del calcio intracellulare o inducendo un pathway pro-infiammatorio.³¹

L'Infiammazione.

L'infiammazione può essere interpretata come una condizione cronica subclinica dell'anziano; a livello muscolare l'***inflammaging*** comporta uno sbilanciamento a

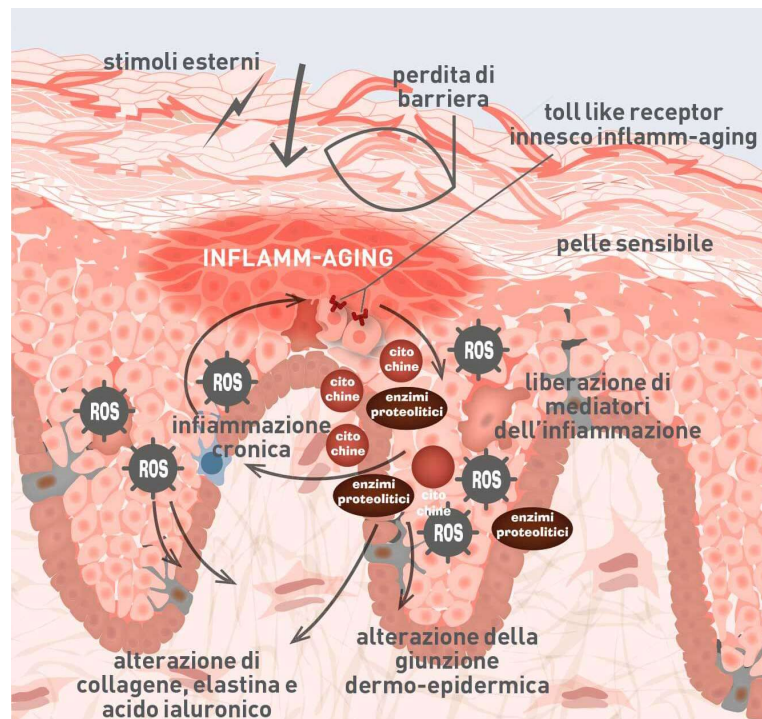
favore della degradazione proteica, esitando nell'atrofia muscolare. Confrontando biopsie muscolo-scheletriche di giovani ed anziani, è stato riscontrata in questi ultimi un'aumentata espressione dei geni regolati dai fattori infiammatori. Aumentati livelli di IL-6 e TNF-alfa sono collegati con un aumentato livello di cortisolo, causando frammentazione del DNA ed apoptosi tramite la stimolazione della caspasi 8. Le citochine pro-infiammatorie potrebbero inoltre stimolare MRF-1, che attiva il sistema ubiquitina-proteasoma. Negli anziani, alti livelli di IL-6 e PCR sono associati con un rischio triplicato di perdere più del 40% della forza a distanza di tre anni. Dunque le condizioni infiammatorie croniche (insufficienza cardiaca, renale, patologie autoimmuni, cancro) possono contribuire al processo di atrofia muscolare.³¹

Lo Stress ossidativo.

Nel processo di “invecchiamento muscolare” può essere coinvolto anche il danno indotto dai **ROS** (specie reattive dell'ossigeno) e dai **NOS** (specie ossidative di azoto), generati durante il metabolismo ossidativo. La contrazione muscolare implica una rapida riduzione del flusso di ossigeno e dell'approvvigionamento energetico, aumentando così la fuoriuscita di elettroni dalla catena di trasporto mitocondriale e l'esposizione della proteina muscolare allo stress ossidativo. Le fibre “rapide” sono più soggette a tale stress, rispetto a quelle “lente”, e le modifiche chimiche possono danneggiare la loro integrità funzionale e dunque compromettere la contrazione muscolare.

L'Apoptosi.

Stimoli intrinseci ed estrinseci possono essere responsabili dell'**apoptosi** delle cellule muscolari. Come già affrontato i pathways apoptotici intrinseci sono iniziati dai ROS, mentre quelli estrinseci sono mediati dai recettori dei TNF-alfa, che inducono l'attivazione della caspasi 8-3-6-7. Il ruolo dei fattori estrinseci incrementa con l'età, esitando in un aumentato livello delle diverse caspasi.³²⁻³³



Processo di inflamm-aging muscolare

3. Osteoporosi

3.1 Definizione

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da un deficit del tessuto osseo, sia quantitativo (ridotta massa ossea) che qualitativo (macro e microarchitettura, proprietà materiali), che si traduce in un aumento del rischio di frattura (Fig. 2) ³⁴.

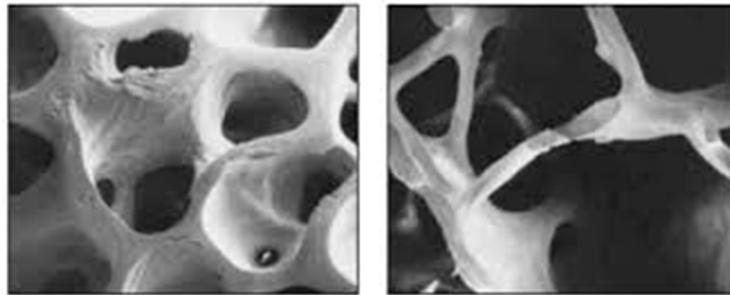


Fig. 2. Osso sano e osso osteoporotico.

3.2 Epidemiologia

L'osteoporosi è la più comune patologia metabolica dell'osso. Si stima che ne siano affette più di 200 milioni di persone in tutto il mondo, di cui 75 milioni tra Europa, Stati Uniti d'America e Giappone ³⁵.

La donna è soggetta ad un maggior rischio di sviluppare l'osteoporosi rispetto all'uomo ³⁶, tuttavia nell'uomo la prevalenza delle forme secondarie è più elevata ³⁷. L'incidenza dell'osteoporosi aumenta con l'età, e il "life time risk" di andare incontro ad una tipica frattura osteoporotica, supera il 40% nelle donne, mentre è di circa il 20% negli uomini.

L'osteoporosi può colpire persone di qualunque razza ed etnia. In generale, tuttavia, i soggetti di razza bianca e asiatica presentano un rischio più elevato.

3.3 Classificazione

Sono definite "**primitive**" le forme di osteoporosi che compaiono dopo la menopausa (osteoporosi postmenopausale o di tipo I) o nell'età avanzata (osteoporosi senile o di tipo II) mentre si parla di osteoporosi "**secondarie**" per le forme determinate da un ampio numero di patologie e farmaci:

- malattie endocrine: ipogonadismo, ipercortisolismo, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, iperprolattinemia, diabete mellito tipo I, acromegalia, deficit GH;
- malattie ematologiche: malattie mielo- e linfoproliferative, mieloma multiplo, mastocitosi sistemica, talassemia;
- malattie dell'apparato gastroenterico: malattie epatiche croniche, celiachia, malattie infiammatorie croniche gastrointestinali, gastrectomia, intolleranza al lattosio, malassorbimento intestinale, insufficienza pancreatica;
- malattie reumatiche: spondilite anchilosante, artrite psoriasica, artrite reumatoide, sclerosi sistemica, lupus eritematoso sistemico;
- malattie renali: ipercalciuria idiopatica renale, acidosi tubulare renale, insufficienza renale cronica;
- farmaci: cortisonici, ciclosporina, diuretici dell'ansa, ormoni tiroidei a dosi soppressive in postmenopausa, anticoagulanti, chemioterapici, anticonvulsivanti, anti-GnRH;
- altre condizioni: broncopneumopatia cronica ostruttiva, anoressia nervosa, emocromatosi, fibrosi cistica, trapianto d'organo, fumo, abuso di alcool, tossicodipendenza, immobilizzazione prolungata, grave disabilità.

3.4 Eziologia e patogenesi

Il tessuto osseo è soggetto ad un continuo processo di rimodellamento a livello delle **Bone Mineral Unit** (BMU), che ha lo scopo di contribuire all'omeostasi minerale, di adeguare la struttura ossea ad eventuali cambiamenti delle linee di forza e di rimuovere e rimpiazzare l'osso logorato per l'accumulo di micro-cracks con l'usura ed il tempo. I fenomeni di riassorbimento e quelli di neoformazione risultano accoppiati quando ad una quantità di osso distrutto nell'unità di tempo corrisponde una pari quantità di osso neoformato con un bilancio finale in pareggio.

La riduzione della massa ossea per l'unità di volume può essere il risultato di diversi processi fisiopatologici spesso combinati tra loro. I tre processi più importanti sono:

1. uno sbilanciamento tra distruzione e neoformazione a livello di ogni singola BMU, per la prevalenza assoluta (aumento dell'attività osteoclastica) o

relativa (inadeguatezza di quella osteoblastica) dell'attività riassorbente. Con conseguente negativizzazione del bilancio scheletrico.

2. l'aumento del turnover osseo, ovvero del numero di BMU.
3. un deficit qualitativo del tessuto osseo.

L'**osteoporosi postmenopausale** è conseguenza del deficit estrogenico, causato dall'interruzione della funzione ovarica che avviene nella donna al momento della menopausa. Fisiologicamente gli estrogeni inibiscono gli osteoclasti, mentre stimolano gli osteoblasti. Un deficit di estrogeni stimola la produzione di IL-1, IL-6 e TNF α da parte degli osteoblasti ed inibisce l'apoptosi degli osteoclasti, prolungandone la sopravvivenza. Il deficit di estrogeni riduce inoltre la produzione dell'IL-1ra, inducendo un'aumentata sensibilità degli osteoclasti all'IL-1, e del TGF β e del ligando dell'osteoprotegerina, fattori che mediano l'apoptosi degli osteoclasti. L'effetto finale è dunque quello di aumentare il reclutamento degli osteoclasti e molto probabilmente la loro attività. Gli estrogeni rivestono anche un ruolo importante nel controllo del periodo di sopravvivenza delle cellule ossee, mediando il processo di apoptosi. Pertanto il tempo di sopravvivenza degli osteoblasti diminuisce a fronte di una maggiore longevità degli osteoclasti.

La perdita di massa ossea secondaria al **deficit di estrogeni** riguarda maggiormente il tessuto osseo trabecolare. Le fratture avvengono quindi più precocemente a livello vertebrale, dove il tessuto trabecolare contribuisce maggiormente alla resistenza ossea.

L'osteoporosi senile riconosce invece cause concomitanti quali l'immobilizzazione e la ridotta attività fisica, l'insufficiente apporto di calcio, l'insufficiente produzione di vitamina D₃, il fumo di sigaretta, la ridotta sintesi di testosterone nell'uomo e la ridotta funzione dell'enzima 1 α -idrossilasi che produce l'ormone attivo della vitamina D₃.

L'apporto alimentare di calcio è importante fin dalle fasi di crescita del singolo individuo, poiché concorre insieme ad altri fattori nutrizionali al picco di massa ossea. Durante l'età adulta, un insufficiente apporto di calcio induce un iperparatiroidismo secondario e un aumento del tasso di rimodellamento, finalizzati al mantenimento di normali livelli sierici di calcio. Il PTH stimola l'idrossilazione della vitamina D₃ da parte del rene, determinando un aumento dei livelli sierici di

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e, quindi, dell'assorbimento intestinale di calcio. Il PTH inoltre riduce la perdita urinaria di calcio. Sebbene questi adattamenti omeostatici migliorino nel breve termine il bilancio calcico, gli effetti nel lungo periodo sono deleteri per lo scheletro a causa dello squilibrio che persiste a livello delle BMU.

La **carenza di vitamina D** è frequente in particolar modo tra gli anziani, coloro che abitano nei paesi nordici e i soggetti che presentano malnutrizione, malassorbimento o patologie epatiche e renali croniche ed è considerata un importante fattore di rischio per l'osteoporosi.

Infine il fumo di sigaretta ha un effetto negativo sulla massa ossea sia per un effetto tossico diretto sugli osteoblasti sia per un effetto indiretto sul metabolismo degli estrogeni.

Tra le varie cause di osteoporosi secondaria, particolare attenzione necessita l'osteoporosi provocata dai **farmaci**, quali: corticosteroidi, ciclosporina, chemioterapici, anticonvulsivanti, tiroxina ad alte dosi, agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, eparina ad alto peso molecolare e litio.

La forma più comune e severa di osteoporosi iatrogena è quella associata alla terapia con corticosteroidi, specie quando assunta cronicamente. L'osteoporosi cortisonica si caratterizza principalmente per un deficit qualitativo osseo. Infatti, a parità di massa ossea, il soggetto in trattamento steroideo ha un rischio oltre 10 volte superiore di andare incontro a frattura vertebrale rispetto al soggetto che non assume corticosteroidi. Questo rischio aumenta di 30 volte nelle persone ultra-cinquantenni. Il rischio di frattura aumenta già dopo pochi mesi di terapia cortisonica, ma si riduce altrettanto rapidamente dopo la sospensione del trattamento. L'osso più colpito è quello trabecolare, per cui le fratture si verificano più frequentemente e precocemente a carico delle vertebre e del radio distale. L'osteoporosi cortisonica è **dose-dipendente** anche se bastano dosaggi superiori o uguali a 5 mg di prednisone perché l'aumento del rischio sia significativo. I corticosteroidi danneggiano l'osso, inibendo drasticamente la neoformazione con un riassorbimento inalterato o addirittura aumentato.

3.4.1 Il turnover osseo

Il tessuto osseo è un tessuto dinamico che si rimodella costantemente durante l'arco di tutta la vita. Il turnover osseo si articola in quattro fasi strettamente connesse, che si succedono in maniera sequenziale (Fig. 3):

1. il “**riassorbimento**” inizia con la migrazione di precursori osteoclastici mononucleati verso la superficie ossea, dove completano la differenziazione ad osteoclasti multinucleati maturi e svolgono la loro funzione. Questa fase ha durata di pochi giorni;
2. l’“**inversione**” consiste nell’apoptosi degli osteoclasti e nell’occupazione della lacuna ossea, da questi prodotta, da parte degli osteoblasti. Questi ultimi iniziano quindi a depositare una matrice ricca di proteoglicani solforati. Questa fase ha durata di circa due settimane;
3. la “**neoformazione**” prevede il ripristino dello spessore osseo da parte degli osteoblasti. Questa fase ha durata di circa tre mesi;
4. la “**mineralizzazione**” prevede la deposizione di calcio nell’osso e la ricopertura della superficie ossea con le cellule di rivestimento da parte degli osteociti ³⁸.

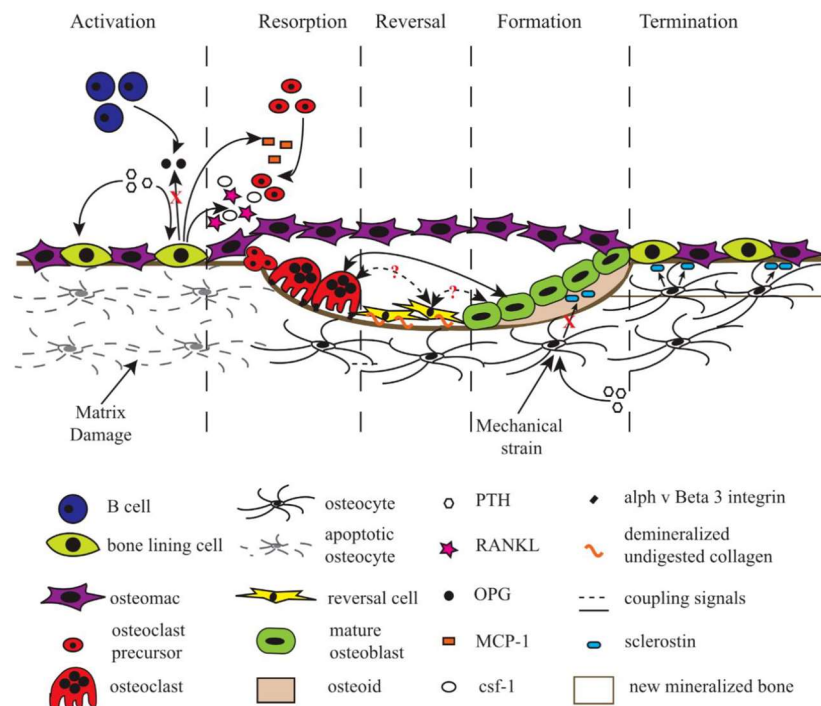


Fig. 3 Le fasi del turnover osseo.

Gli *osteoblasti* sono cellule di origine mesenchimale che sintetizzano e secernono la matrice organica e mediano la sua mineralizzazione.

Rappresentano il 4-6% delle cellule residenti nell'osso e derivano dalla cellula staminale mesenchimale pluripotente (MSC), così come i fibroblasti, i condrociti, i miociti e gli adipociti [Fig. 7]. Dalla MSC attraverso passaggi programmati che richiedono l'intervento di specifiche proteine, tra cui le Bone Morphogenetic Proteins, si matura in *cellula osteoprogenitrice* ³⁹.

Una volta formatosi un pool di cellule osteoprogenitrici, si ha una fase di proliferazione, durante la quale queste cellule acquisiscono attività fosfatasi alcalina. Esse divengono quindi *pre-osteoblasti*, altamente positive per l'attività fosfatasi alcalina e molto attive nella secrezione di proteine della matrice ossea. L'ultimo stadio di differenziazione cellulare porta alla formazione di un *osteoblasto maturo*, caratterizzato da una più alta espressione delle proteine della matrice ossea quali osteocalcina, sialoproteina ossea I e II e collagene di tipo I; questa cellula può essere trattenuta nella matrice ossea appena depositata e mineralizzata.

A questo punto, gli **osteoblasti maturi** possono:

1. *andare incontro ad apoptosi*;
2. *diventare osteociti*;
3. *diventare cellule di rivestimento osseo (lining cells)*. Le cellule di rivestimento sono osteoblasti quiescenti di forma piatta che ricoprono la superficie dell'osso, rappresentando funzionalmente la fase di riposo del turnover osseo. Un probabile ruolo di queste cellule è quello di prevenire l'interazione diretta tra gli osteoclasti e la matrice ossea quando il riassorbimento non è necessario ⁴⁰.

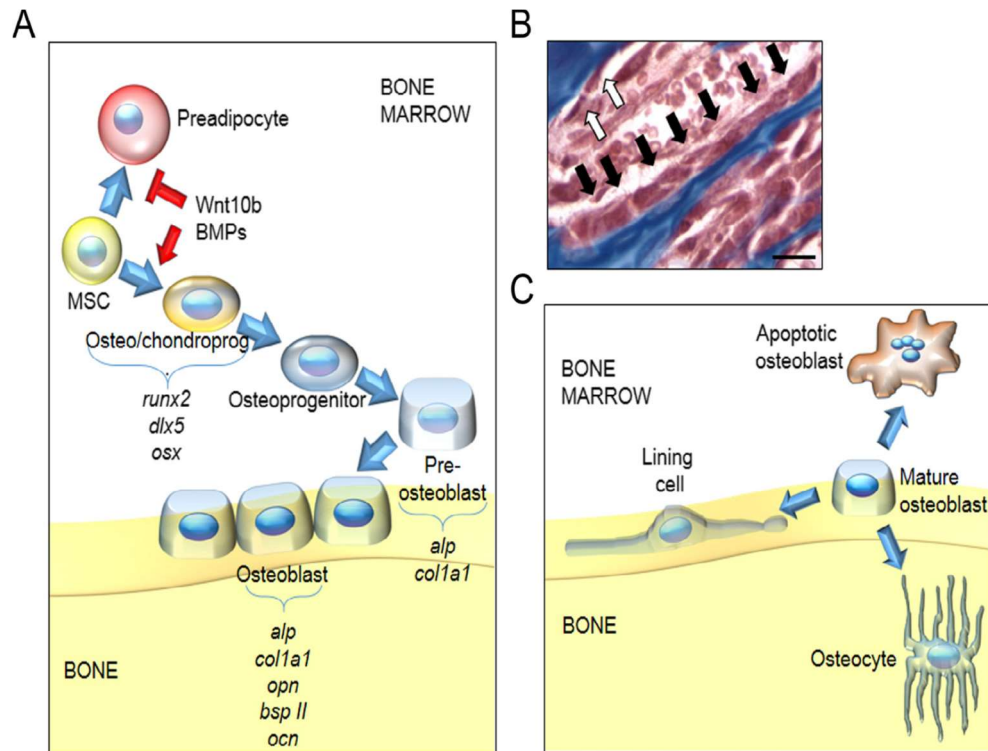


Figura 4. Differenziazione (A), morfologia (B) e destino (C) degli osteoblasti.

Sono riconosciute quattro funzioni agli osteoblasti maturi: sintesi della matrice ossea, regolazione dell'osteoclastogenesi, funzione endocrina e formazione della nicchia endostale per la cellula staminale emopoietica (HSC).

Il corretto bilancio tra la formazione e la distruzione ossea è regolato non solo da fattori sistemici, ma anche da un cross-talk tra osteoblasti ed osteoclasti.

Gli osteoblasti influenzano la formazione degli osteoclasti in maniera paracrina attraverso i seguenti fattori:

- **M-CSF** (*Macrophage Colony Stimulating Factor*). E' una citochina prodotta dagli osteoblasti che promuove la proliferazione e differenziazione dei preosteoclasti [41];
- **RANKL** (*Receptor Activator of Nuclear Kappa b Ligand*)/RANK. E' una via di segnalazione cruciale per la differenziazione degli osteoclasti, che consiste principalmente nell'interazione cellula-cellula tra osteoblasti e pre-osteoclasti.

Infatti, insieme con gli osteociti e altre cellule del sistema immunitario, gli osteoblasti producono RANKL, principalmente come molecola di superficie e in misura minore come citochina solubile, la quale si lega con il recettore RANK espresso dai precursori degli osteoclasti. Questo legame attiva la fusione e la differenziazione dei pre-osteoclasti in osteoclasti maturi, attraverso l'attivazione di un sistema di

segnalazione che coinvolge la traslocazione nel nucleo di NFkB (Nuclear Factor kappa B) ⁴².

- **OPG** (*osteoprotegerina*). E' una molecola prodotta dagli osteoblasti che inibisce l'osteoclastogenesi e il riassorbimento osseo attraverso il legame con RANKL, impedendo così la sua interazione con RANK. Una corretta osteoclastogenesi richiede quindi un corretto rapporto RANKL/OPG, entrambi fattori prodotti dagli osteoblasti ⁴³;
- **PTHrP** (ParaThyroid Hormone related Protein), *IL-1 β* , *IL-6*, *TNF- α* ⁴⁴.

L'*osteocalcina*, prodotta principalmente dagli osteoblasti e dagli odontoblasti, è una proteina della matrice ossea che può essere *carbossilata* e *decarbossilata*, ciascuna delle quali possiede differenti funzioni.

L'**osteocalcina** carbossilata ha un'alta affinità per l'idrossiapatite e si accumula nella matrice ossea durante la mineralizzazione dell'osso. Durante il riassorbimento l'osteocalcina è rilasciata dalla matrice ossea e viene decarbossilata in seguito all'acidificazione dovuta agli osteoclasti.

L'osteocalcina decarbossilata ha invece una ridotta affinità per l'idrossiapatite e compie così la sua funzione ormonale su tre organi target: pancreas, tessuto adiposo e testicoli.

Gli *osteociti* rappresentano il 90-95% delle cellule del tessuto osseo. Sono cellule a forma di ragno, immerse nella matrice ossea mineralizzata, che discendono dalla MSC attraverso la differenziazione ad osteoblasti (Fig. 5) ^{45, 46}.

Ciascun osteocita possiede più di 50 processi cellulari lunghi e ramificati che si estendono per tutto l'osso all'interno di una rete di canalicoli. Questi processi cellulari si mettono in contatto l'uno con l'altro e forse anche con altri tipi di cellule mediante **gap junctions**, le quali facilitano il trasporto intracellulare di molecole segnale. Questa rete è essenziale nella coordinazione della risposta dell'osso ai segnali meccanici e biologici ⁴⁷.

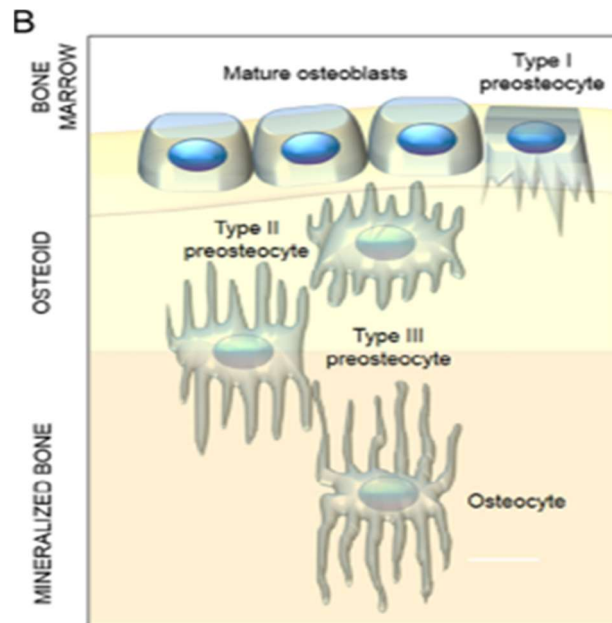


Figura 5 Differenziazione (B) degli osteociti.

Sono riconosciute cinque funzioni agli osteociti maturi: funzione meccanocetttrice, regolazione degli osteoblasti, regolazione degli osteoclasti, regolazione dell'omeostasi minerale e di altre funzioni al di fuori dell'osso.

Gli **osteoclasti** sono cellule multinucleate che si formano per la fusione di cellule derivanti da un comune precursore ematopoietico della linea monocitico-macrofagica. Gli osteoclasti ricoprono molte funzioni: riassorbimento osseo, controllo della calcemia e della fosfatemia, cross-talk con il sistema immunitario, regolazione dell'emopoiesi, della formazione ossea, dell'angiogenesi intraossea e dell'omeostasi dell'organismo.

Riassorbimento osseo

Il riassorbimento osseo è un evento extracellulare che non può essere svolto con la fagocitosi, poiché l'osso è troppo ampio per essere degradato per via intracellulare [Fig. 6]. Pertanto, la soluzione biologica è un meccanismo extracellulare che consenta il rilascio degli elementi necessari per il riassorbimento in un compartimento intracellulare separato chiamato "**lacuna di Howship**" o "**lacuna di riassorbimento**"⁴⁸. La membrana sigillante separa in maniera efficiente la lacuna di riassorbimento dal resto della cellula. La lacuna di riassorbimento è situata al di

sotto dell'orletto a spazzola e garantisce un basso pH (4,5) ed un'alta concentrazione di calcio. L'acidificazione della lacuna di riassorbimento non solo demineralizza la matrice ossea, ma espone anche i componenti organici, formati per più del 95% da collagene di tipo I. Dopo l'acidificazione e la demineralizzazione della matrice, gli eventi successivi sono il rilascio di enzimi lisosomiali e la degradazione dei componenti organici dell'osso ⁴⁹.

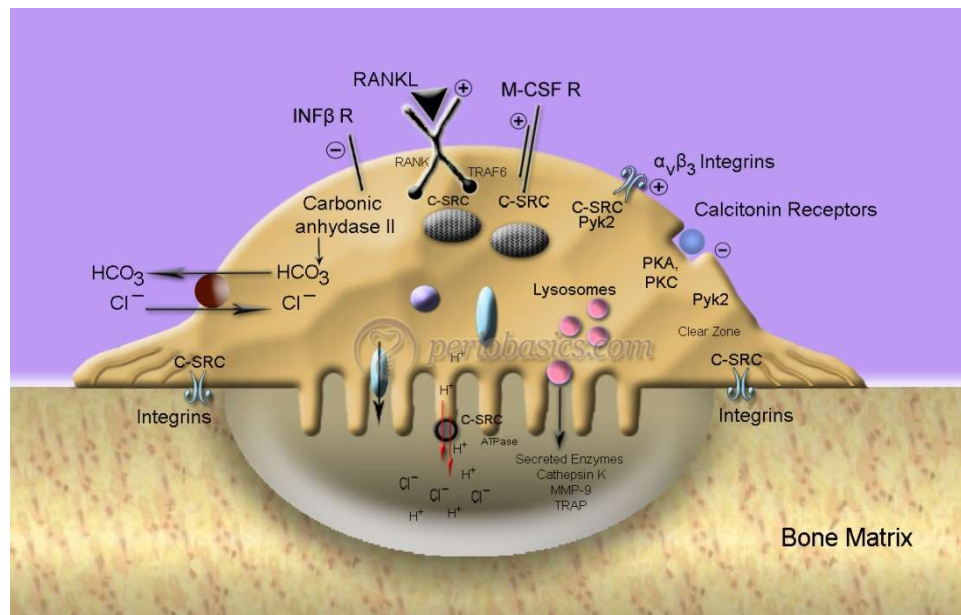


Fig. 6 Meccanismi di riassorbimento osseo da parte dell'osteoclasto.

3.4.2. Le proteine Wnt e le loro vie di segnalazione intracellulare

Le **proteine Wnt** sono una famiglia di almeno 19 glicoproteine, che controllano i processi di proliferazione, differenziazione, migrazione, sopravvivenza e apoptosi di un gran numero di cellule ⁵⁰. Queste proteine svolgono un ruolo essenziale durante lo sviluppo embrionale, durante la vita adulta e nelle malattie, inclusi i disordini degenerativi e le neoplasie [Fig. 7]. Le proteine Wnt trasmettono il loro segnale tramite il legame con recettori proteici transmembrana. L'elenco dei recettori include 10 membri della famiglia Frizzled (FRZ) e le proteine associate al recettore delle lipoproteine a bassa densità (LRP) 5 e 6, Ror2 e Ryk. Differenti proteine Wnt

riconoscono differenti recettori e attivano selettivamente determinate vie di segnalazione intracellulare. Sono state identificate tre vie:

- **via Wnt/ β -catenina (o via canonica);**
- **via non canonica;**
- **via Wnt-calcio.**

La **via canonica** si basa sulla stabilizzazione della β -catenina ed è cruciale per il raggiungimento di una corretta massa ossea. In particolare, le proteine Wnt (per esempio Wnt3a e Wnt10b) si legano ai recettori FRZ e LRP5/6, i quali attivano una segnalazione a cascata che porta al reclutamento della axina sulla membrana cellulare, la quale inibisce l'attività della glicogeno sintasi chinasi 3 β (GSK3 β), che impedisce la fosforilazione della β -catenina. Quando la β -catenina è ipofosforilata è più stabile e in questo modo può traslocare nel nucleo, dove si associa con TCF (T-cell factor) e LEF (Lymphoid-Enhancer binding Factor), regolando così la trascrizione e l'espressione dei geni target Wnt⁵¹. Al contrario, in assenza delle proteine Wnt, GSK3 β è attiva e fosforila la β -catenina, portando alla sua ubiquitinazione e alla sua eliminazione da parte del proteasoma, spegnendo così la via di segnalazione.

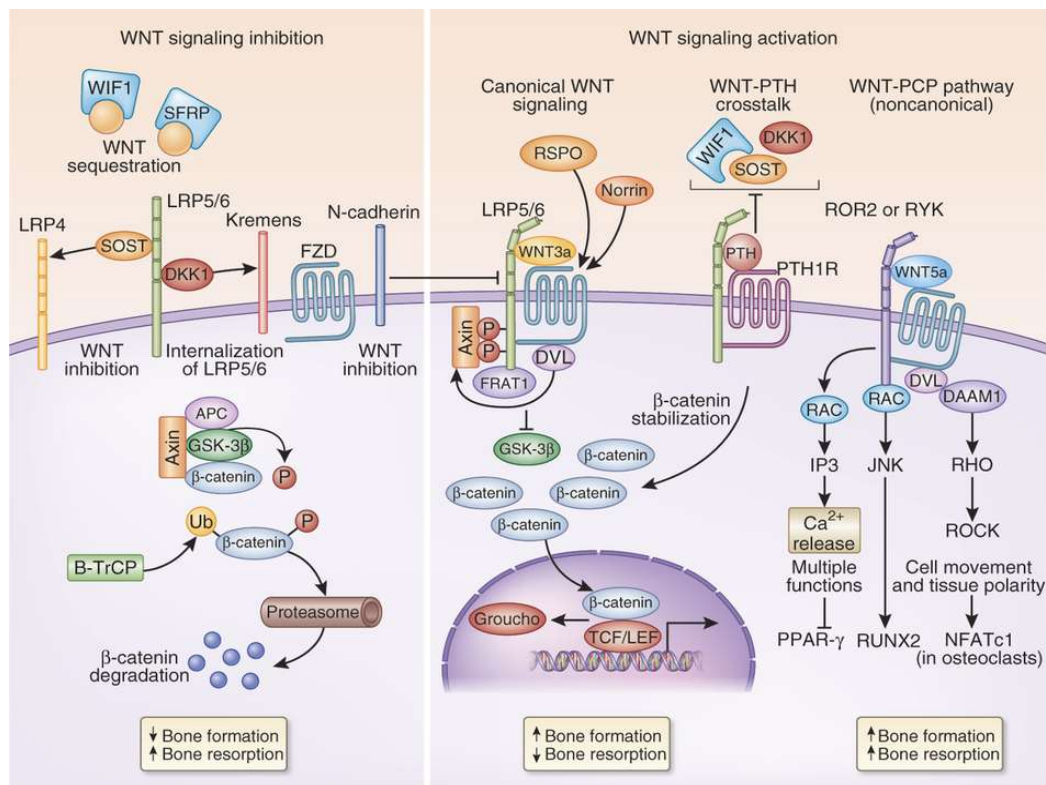


Fig.7 Via di segnalazione canonica Wnt/ β -catenina, sclerostina e RANKL

La **via non canonica** e la *via Wnt/calcio* hanno un ruolo ancora poco chiaro.

La via canonica stimola l'osteoblastogenesi attraverso il reclutamento e la differenziazione delle MSC verso gli osteoblasti, sopprimendo la differenziazione verso i condrociti e gli adipociti ⁵². In particolare la via canonica promuove la progressione verso l'osso delle cellule che esprimono *Osx1* per produrre osteoblasti. Inoltre le proteine Wnt prevengono l'apoptosi degli osteoblasti maturi e prolungano la loro vita attraverso vie di segnalazione dipendenti, e non, dalla β -catenina ⁵³.

Oltre all'effetto sugli osteoblasti, la via di segnalazione Wnt/ β -catenina porta alla diminuzione della differenziazione degli osteoclasti attraverso lo stimolo alla produzione e alla secrezione di OPG ⁵⁴, antagonista naturale di RANKL ⁵⁵. Oltre a questo effetto indiretto sull'osteoclastogenesi, le proteine Wnt agiscono direttamente sugli osteoclasti, ma il significato biologico di questo meccanismo è meno chiaro. In ogni caso, la delezione della β -catenina negli osteoclasti aumenta il loro numero e l'attività di riassorbimento, comportando così una riduzione della massa ossea ⁵⁶. Il sistema Wnt è finemente regolato da diverse glicoproteine che agiscono come **antagonisti Wnt** ⁵⁷. Le più potenti fra queste proteine sono la sclerostina, le Dickkopf-related protein (DKK) 1 e 2 e le proteine sFRP.

La **sclerostina** è prodotta in maniera predominante dagli osteociti e, legandosi alle regioni extracellulari di LRP5 e 6, blocca il legame delle proteine Wnt con i loro recettori, inibendo l'attivazione della via canonica.

La glicoproteina *DKK1* interagisce con LRP5 e 6, portando all'internalizzazione di questo complesso, che viene quindi degradato dal proteasoma. Questo effetto è rinforzato dal coinvolgimento delle proteine transmembrana *kremen 1* e 2, che sono dei recettori ad elevata affinità per DKK1 e che cooperano funzionalmente per bloccare il segnale Wnt/ β -catenina [Fig. 8] ⁵⁸. DKK1 è indispensabile per lo sviluppo del cranio e degli arti ^{59, 60}, nonché per lo sviluppo e l'attività degli osteoblasti ⁶¹.

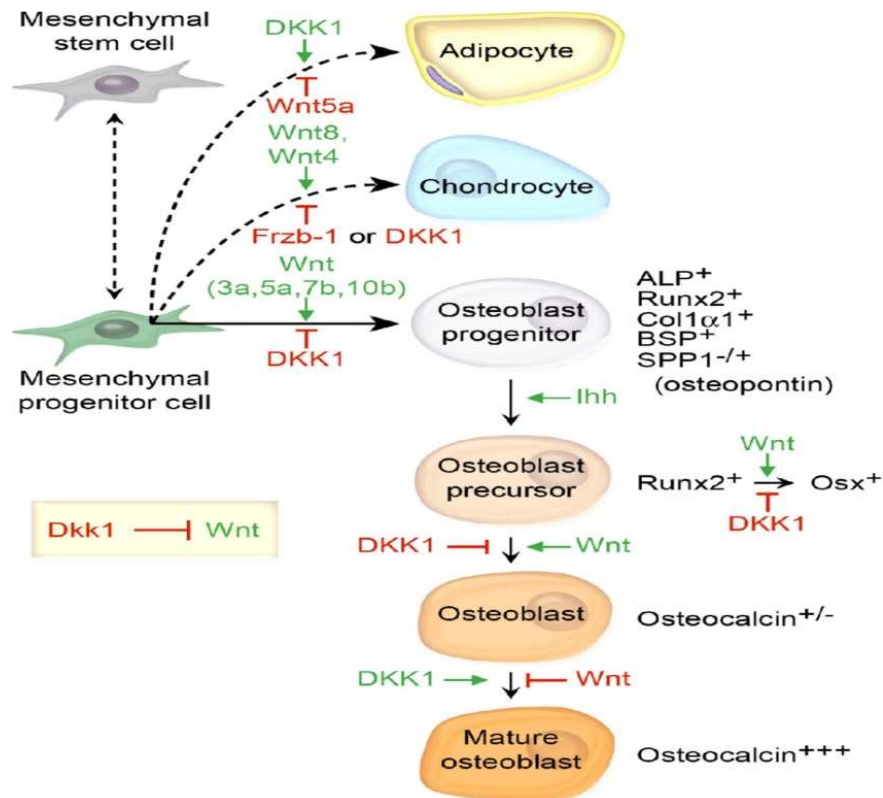


Fig. 8 Vie di segnalazione inibite dalla glicoproteina DKK1.

3.5. Clinica

L'unica manifestazione clinica dell'osteoporosi è la frattura ossea, la cui incidenza risulta notevolmente aumentata. La frattura da osteoporosi postmenopausale più precoce è quella a carico del radio distale, che di solito guarisce senza esiti.

Dopo la sesta decade di vita le fratture più frequenti sono quelle che interessano i corpi vertebrali, che portano a schiacciamenti per traumi anche modesti.

La frattura vertebrale determina dolore di solito molto acuto a livello della vertebra schiacciata, irradiato anteriormente, che si protrae per 2-4 mesi. Chi ha avuto una frattura vertebrale ha un rischio 5-10 volte superiore di andare incontro a breve ad un'altra frattura. Le fratture multiple provocano cifosi ingravescente e rachialgia cronica per alterazioni della biomeccanica della schiena. Le fratture vertebrali del tratto toracico possono associarsi ad una patologia polmonare restrittiva, mentre

quelle del tratto lombare si associano più spesso a sintomi addominali quali gonfiore, precoce senso di sazietà e stipsi. Dopo la settima-ottava decade di vita le fratture del femore prossimale diventano frequenti sino a rappresentare una delle cause più comuni di morte e di invalidità permanente. Difatti esse sono associate ad un'elevata incidenza di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare (dal 20% al 50%) e sono gravate da una mortalità oscillante tra il 5% e il 20% nell'anno che segue l'intervento chirurgico

3.6. Valutazione dei fattori di rischio

L'osteoporosi e la frattura osteoporotica hanno una patogenesi multifattoriale.

I fattori di rischio più importanti sono: la genetica, che è il maggior determinante della variabilità interpersonale della massa ossea (interviene sia sull'entità del picco di massa ossea alla pubertà che sulla velocità di perdita in età avanzata), la ridotta BMD, una precedente frattura da fragilità e l'età.

Oltre a questi fattori di rischio ve ne sono molti altri la cui valutazione può diventare utile soprattutto quando sono facilmente identificabili e quantificabili:

- fattori che si associano a **ridotta BMD**: sesso femminile, menopausa precoce, ipogonadismo, immobilizzazione, scarso apporto di calcio;
- fattori che aumentano il **rischio di cadute**: disabilità, abuso di benzodiazepine, scarsa acuità visiva;
- fattori che si associano sia a **ridotta BMD** sia ad aumentato rischio di cadute: carenza di vitamina D, età, basso peso corporeo, abuso alcolico.

La valutazione anamnestica dei **fattori di rischio** è importante per sospettare una condizione di ridotta BMD ed indicare così l'opportunità di un'indagine densitometrica, oppure per integrare il risultato della BMD al fine di calcolare meglio il rischio di frattura, mediante l'utilizzo di specifici algoritmi, come il FRAX® (WHO Fracture Risk Assessment Tool).

L'algoritmo FRAX® si basa su dodici parametri, quali età del soggetto, sesso, peso, altezza, pregresse fratture, fratture di femore in famiglia, fumo di sigaretta, utilizzo di corticosteroidi, presenza di artrite reumatoide, osteoporosi secondaria, assunzione di unità di alcol > 3/die e BMD del femore per predire il rischio di fratture osteoporotiche a 10 anni.

3.7. Diagnosi

La diagnosi di osteoporosi è posta attraverso la misurazione della BMD o in seguito a un episodio di frattura femorale o vertebrale in età adulta in assenza di un trauma maggiore. Sono disponibili numerose tecniche non invasive per la misurazione della BMD, quali la **DXA** (Dual-energy X-ray Absorptiometry), la QUS (Quantitative Ultrasound) e la **QCT** (Quantitative Computed Tomography) ma l'indagine densitometrica con metodica *DXA* è una tecnica radiologica ad elevata accuratezza e rappresenta il “**gold standard**” per la misurazione della BMD . Anche se è possibile utilizzare questa metodica a livello di qualsiasi sito scheletrico, nella pratica clinica vengono effettuate scansioni al rachide lombare e al femore (o al radio se il soggetto è portatore di una protesi d'anca) [Fig.9].

La metodica DXA utilizza due fasci di raggi X con i quali vengono stimati l'area dell'osso e il contenuto minerale; quindi, il rapporto tra quest'ultimo e l'area stimata fornisce il valore di BMD, espresso in g/cm² di superficie ossea proiettata. Questo valore rappresenta il principale predittore del rischio di frattura, giustificando il 60-80% della resistenza meccanica dell'osso. Il valore di BMD ottenuto è corretto solo parzialmente per le dimensioni del segmento osseo misurato e per la generale corporatura. Infatti la metodica DXA è una tecnica bidimensionale e non è in grado di valutare la profondità o la lunghezza anteroposteriore del segmento osseo esaminato. Perciò, gli individui più minuti tenderanno ad avere una BMD più bassa della media. Gli osteofiti, che possono essere più numerosi nell'artrosi, tendono ad aumentare la BMD misurata a livello del rachide lombare. Poiché gli strumenti DXA sono costruiti da diverse industrie, il risultato in termini di valori assoluti può cambiare da un'apparecchiatura all'altra. Conseguentemente, il valore misurato è normalmente espresso come T-score, che confronta i valori ottenuti nel soggetto in esame con quelli di una popolazione giovane della stessa razza e sesso. In alternativa, i valori misurati possono essere espressi come Z-score, confrontando cioè i valori ottenuti con quelli di una popolazione di riferimento della stessa età, razza e sesso.

L'OMS ha definito una classificazione dei valori di BMD che consentono di formulare una diagnosi densitometrica di osteoporosi ⁶²:

1. **normalità**: quando il T-score è compreso fra +2,5 e -1,0 deviazioni standard (DS), ovvero la BMD del paziente è fra 2,5 DS sopra la media di un giovane adulto e 1 DS sotto la media di un giovane adulto;
2. **osteopenia**: quando il T-score è compreso fra -1,0 e -2,5 DS;
3. **osteoporosi**: quando il T-score è inferiore a -2,5 DS;
4. **osteoporosi severa**: quando il T-score è inferiore a -2,5 DS e vi è la contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

Infine può essere utile eseguire la *morfometria vertebrale*, cioè la misurazione delle altezze delle vertebre (posteriore, media ed anteriore) al fine di diagnosticare una o più fratture vertebrali (in caso di riduzione di almeno il 20% di una di tali altezze) e di descriverne il grado di severità, secondo i criteri di **Genant**.

La morfometria viene effettuata sulle immagini del rachide dorso-lombare in proiezione laterale eseguite con la radiologia convenzionale o con la metodica DXA, ma non può prescindere da una precedente valutazione delle radiografie per poter escludere cause di deformità diverse dall'osteoporosi.

Gli **esami di laboratorio di I e di II livello** rivestono un ruolo fondamentale nella diagnostica dell'osteoporosi, in quanto possono consentire la diagnosi differenziale con altre malattie metaboliche dello scheletro che possono comportare una BMD ridotta; possono permettere di diagnosticare forme di osteoporosi secondaria; possono orientare nelle scelte farmacologiche e fornire elementi utili per valutare l'aderenza alla terapia.

Gli **esami di I° Livello** (VES, Emocromo, proteine totali, elettroforesi proteica, calcemia corretta, fosforemia, fosfatasi alcalina totale, creatinina, calciuria delle 24h) rappresentano un elemento imprescindibile nel percorso diagnostico dell'osteoporosi. Infatti, la loro normalità consente di escludere nel 90% dei casi altre malattie metaboliche dello scheletro o forme di osteoporosi secondaria.

Gli **esami di II° Livello** (calcio ionizzato, TSH, PTH, 25-OH-vitamina D, cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone, testosterone libero, immunofissazione sierica ed urinaria, anticorpi antitransglutaminasi, esami specifici per patologie associate) sono fondamentali per individuare forme secondarie di

osteoporosi e la loro scelta deve essere basata sulla valutazione anamnestica e clinica dei singoli pazienti.

I **markers del turnover osseo**, utilizzati principalmente per ottenere informazioni sull'entità dei processi di neoformazione e di riassorbimento osseo, sono indicatori complessivi del rimodellamento scheletrico e presentano un'ampia variabilità analitica e biologica; pertanto non trovano indicazione nella valutazione di routine. In studi di popolazione, particolarmente nelle donne in postmenopausa, i markers di turnover osseo possono essere utili per stimare il rischio di frattura, anche indipendentemente dalla BMD ed inoltre sono stati ampiamente utilizzati in trials clinici per monitorare l'efficacia ed il meccanismo d'azione dei nuovi farmaci. Quelli comunemente utilizzati nella valutazione della neoformazione ossea sono l'osteocalcina, l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (B-ALP) e i propeptidi del collagene di tipo I (PICP e PINP), mentre i più comuni markers del riassorbimento sono la piridinolina urinaria (PYR), la desossipiridinolina urinaria (DPYR) ed i livelli sierici dei telopeptidi terminali del collagene di tipo I (NTx, CTx). Un'alterazione significativa dei markers può permettere di orientare la diagnosi verso specifiche malattie primitive o secondarie dello scheletro (Malattia ossea di Paget, osteomalacia, ipofosfatasia, metastasi ossee etc). ⁶³

3.7.1 Trabecular Bone Score

Dall'immagine DXA prodotta dal densitometro osseo senza eseguire ulteriori esami, l'algoritmo brevettato del **Trabecular Bone Score** (TBS) iNsight ri-analizza la dinamica spaziale delle variazioni dell'intensità dei pixel sul tratto lombare della colonna vertebrale, ricrea una mappatura qualitativa trabecolare, permettendo una valutazione della microarchitettura dell'osso a livello del rachide lombare per ogni corpo vertebrale. Il TBS non è una misura fisica diretta della microarchitettura ossea ma piuttosto un punteggio complessivo calcolato dalla proiezione della struttura tridimensionale dell'osso su un piano bidimensionale ⁶⁴. Come avviene per la maggior parte delle tecnologie in via di sviluppo, il TBS ha subito un affinamento dalla sua prima descrizione ⁶⁵, nelle versioni più recenti. ^{66,67}.

I **principi alla base del TBS** sono i seguenti ⁶⁸: una microstruttura trabecolare densa proiettata su un piano genera un'immagine contenente un gran numero di variazioni di pixel di piccola ampiezza; viceversa una proiezione bidimensionale di una struttura trabecolare porosa produce un'immagine con basso numero di variazione di pixel ma di ampiezza elevata. Dunque, come rappresentato nella figura 9, quanto maggiormente è conservata l'integrità trabecolare le variazioni dei livelli di grigio saranno numericamente molte e di lieve entità. Viceversa laddove l'integrità strutturale è compromessa le variazioni dei livelli di grigio saranno numericamente poche e di grande intensità.

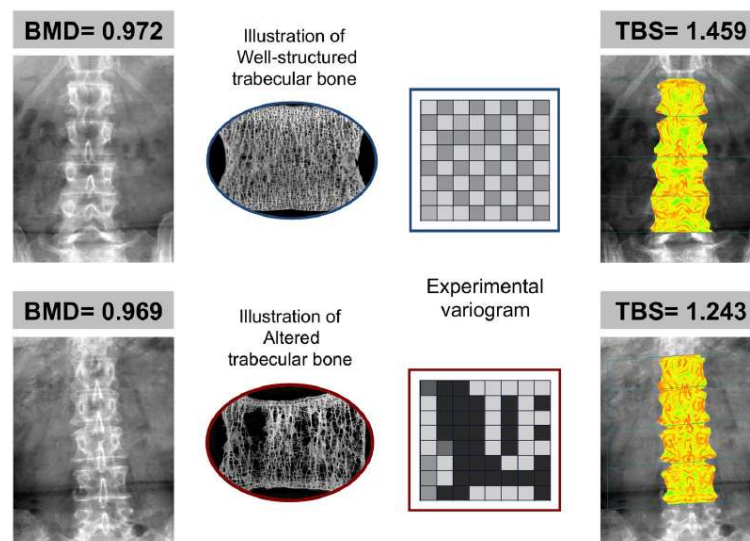


Fig.9 Valutazione dinamica spaziale delle variazioni dell'intensità dei pixel

Il TBS non è una misura fisica ma è un **indice quantitativo** che classifica lo stato di microarchitettura dell'osso e viene calcolato congiuntamente al risultato densitometrico.

Precedenti studi in vivo dimostrano chiaramente che l'indice ottenuto dalla ri-analisi del TBS è fortemente correlata con i parametri essenziali della microarchitettura dell'osso identificati da Parfitt (TbSp, TbN, ConnD) rispecchiando in toto la tridimensionalità ossea, e che queste correlazioni sono indipendenti dal valore di densità minerale ossea (BMD).(Fig.10)

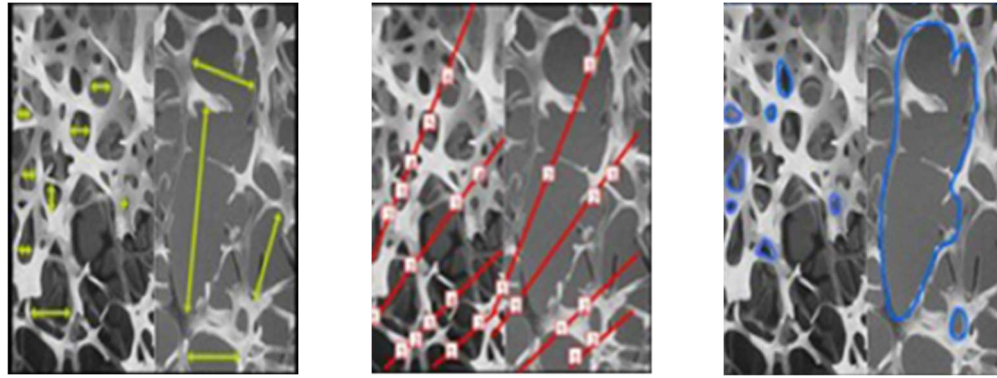


Fig. 10 Correlazione del TBS con i parametri di microarchitettura ossea (in giallo: spazio intertrabecolare; in rosso: numero delle trabecole; in blu connessione trimidimensionale tra le trabecole)

Recenti studi sottolineano come alti valori di TBS siano associati con una migliore struttura dell'osso, mentre bassi valori di TBS indichino un decadimento osseo.

Viene misurato a livello della colonna lombare determinato quindi tramite la stessa regione di interesse nella misurazione della BMD, affinché vertebre escluse dal calcolo della BMD, per esempio, vertebre con fratture o osteoartrite, siano escluse anche dall'analisi del TBS. Poiché l'immagine DXA è di solito recuperabile, anche se ottenuta anni prima, il TBS può essere applicato a qualsiasi immagine DXA ottenuta con densitometri tipo **GE Lunar** (Prodigy; Madison, WI, USA) e **Hologic** (Delphi, Waltham, MA, USA).

Il TBS in genere viene misurato a livello della colonna vertebrale, utilizzando la stessa regione di misurazione della DXA (L1-L4), in modo tale che le vertebre escluse dal calcolo della BMD, per esempio fratturate o francamente artrosiche, siano escluse anche dall'analisi del TBS. Anche se la metodica viene applicata e calcolata su ogni corpo vertebrale, il valore riportato rappresenta la media di L1 a L4 così come per l'esame DXA^{69,70}. Recentemente sono stati presentati i valori standard proposti per le donne in postmenopausa:

- TBS ≥ 1.350 è considerato normale ;
- TBS tra 1.200 e 1.350 è considerato indice di microarchitettura parzialmente degradata;
- TBS ≤ 1.200 definisce una microarchitettura altamente degradata [Fig.11].

Questi punti di riferimento sono stati stabiliti per analogia con le tre categorie della BMD, vale a dire, massa ossea normale, osteopenia e osteoporosi.

Un range di normalità per TBS negli uomini non è stato ancora proposto.

Anche se non si è ancora evidenziata l'importanza del TBS per fornire ulteriori informazioni sul rischio di frattura vertebrale rispetto al solo esame DXA, la Food and Drug Administration (FDA) e l'Agenzia europea di Medicina (EMA) hanno approvato l'uso di TBS come coadiuvante dell'esame standard DXA.

Non esiste ad oggi nessuna linea guida su come utilizzarlo nella comune pratica clinica ma recentemente è stata proposta dalla Società Internazionale per la densitometria clinica (International Society for Clinical Densitometry) la formazione di una *task force* di specialisti in grado di analizzare e valutare tutti i lavori attualmente presenti in Letteratura sul TBS valutando quindi, introduzione nella pratica clinica di tale metodica e di definirne una posizione ufficiale [Fig.11].

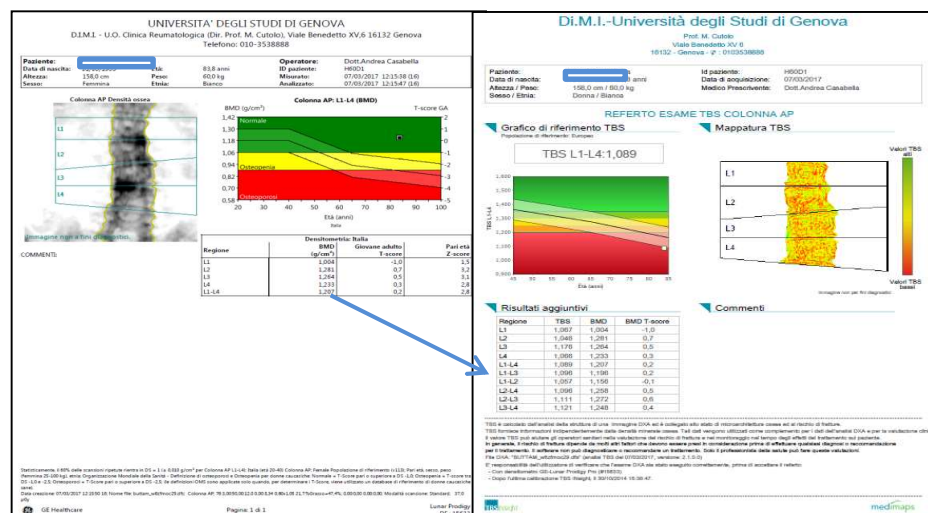


Fig.11 Referto esame TBS: indipendenza del valore della BMD

Clinicamente, il TBS è risultato indicato per predire il rischio della fragilità e rischi di future fratture nell'osteoporosi primaria, e si sottolinea inoltre come potrà essere di aiuto in aggiunta al calcolo dei fattori di rischio clinici per la rilevazione del rischio di frattura per monitorare l'andamento in efficacia del trattamento terapeutico anche nelle osteoporosi secondarie. Il TBS è indipendente dal valore della BMD ma se unito ad essa migliora la capacità predittiva e la stratificazione della popolazione da trattare con terapie anti-osteoporotiche. Il crescente interesse per l'impiego di TBS,

è finalizzato al calcolo di **stratificazione del rischio** (fratturativo) nell' osteoporosi. Il dato attuale della letteratura indica che un valore basso di TBS a livello della colonna lombare correla sia con una storia di frattura che con l'incidenza di nuove fratture. L'effetto è indipendente dalla BMD ed ha una significatività tanto elevata da migliorare la stratificazione del rischio rispetto all'utilizzo della sola BMD (DXA).

La medesima correlazione della metodica la si ha anche nei confronti dei fattori di rischio clinici, risultando il TBS indipendente anche dal valore espresso dalla metodica FRAX, sottolineando come possa apportare una correzione positiva allo stesso FRAX.

I valori di TBS aumentano nei soggetti in trattamento farmacologico per l'osteoporosi, e la curva di crescita di tale dato è ridotta rispetto alla crescita positiva espressa dal monitoraggio della densità minerale ossea; Indagini in piccoli studi hanno suggerito come il TBS possa giocare un ruolo in situazioni specifiche di aumento del rischio di frattura, come ad esempio nei pazienti in terapia con glucocorticoidi, quelli con iperparatiroidismo e nelle malattie reumatiche con osteoporosi secondarie⁶⁹.

3.8 Trattamento

L'obiettivo del trattamento per l'osteoporosi è la riduzione dell'incidenza dell'evento clinico, cioè della frattura. Si distingue un trattamento non farmacologico da uno farmacologico.

Il **trattamento non farmacologico** include:

- eliminazione dei rischi di caduta;
- eliminazione del fumo e dell'eccesso alcolico;
- ottimizzazione nutrizionale ,dell'apporto di calcio e di vitamina D: è il presupposto indispensabile per l'efficacia della terapia. Nella popolazione italiana ultrasessantacinquenne è stata più volte documentata la presenza di un'insufficienza di vitamina D, che rende consigliabile la supplementazione di 1g/die di carbonato di calcio e di 800 U/die (10 µg) di vitamina D₃ in quasi tutti i soggetti di questa età;
- incoraggiamento ad una moderata attività fisica .

Ciò può essere rapidamente ottenuto utilizzando algoritmi matematici che quantizzano il rischio in termini di “**10 year fracture risk**” quali il **FRAX®** o il **DeFRA** e che sono particolarmente importanti nel paziente non fratturato . La storia di precedenti fratture osteoporotiche, il blocco ormonale adiuvante in uomini con carcinoma prostatico e in donne con carcinoma mammario e la terapia cortisonica cronica per dosi prednisone equivalenti ≥ 5 mg/die, sono associati ad un rischio di frattura così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dall'acquisizione dei valori densitometrici.

Approccio Nutrizionale.

Calcio.

Un adeguato introito di calcio incrementa la densità della matrice ossea nei bambini e negli adolescenti, la mantiene negli adulti, ne rallenta la perdita nelle donne in post-menopausa. La principale fonte di calcio è rappresentata dal latte e dai suoi derivati, e, seppur in misura minore, dalla frutta secca (mandorle), da alcune verdure (cavolo, spinaci, rape) e dai legumi. L'introito medio giornaliero di calcio nella popolazione italiana risulta insufficiente, specie in età senile. Questa carenza alimentare può contribuire alla negativizzazione del bilancio calcico e ad una condizione di iperparatiroidismo secondario. Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni (Tabella 3) La supplementazione di calcio è indicata soprattutto in gravidanza e durante l'allattamento, ad integrazione dell'apporto calcico e degli integratori assunti con la dieta, e da sola si è dimostrata capace di produrre modesti incrementi densitometrici in donne con apporto dietetico carente ed in menopausa da oltre 5 anni. Con la somministrazione di solo calcio è stata riportata, ma non da tutti, una lieve riduzione del rischio di frattura, in particolare negli anziani, ma la documentazione più convincente di efficacia antifratturativa è disponibile quando somministrato in associazione con vitamina D. L'efficacia di un adeguato introito di calcio, così come per la vitamina D, è proporzionale alla severità ed alla frequenza della carenze della popolazione esaminata.

IL Fabbisogno di Calcio nelle diverse età e condizioni viene definito in mg/die: da 1-5 anni 800 ; da 6-10 anni 800-1200 ; da 11-24 anni 1200-1500 ; da 25-50 anni 1000

;in gravidanza o allattamento 1200-1500 ;Donne in postmenopausa in trattamento estrogenico / Uomini di 50-65 anni 1000 ;Donne in postmenopausa senza trattamento estrogenico /Uomini di età > 65 anni 1200 .Va ricordato che il rischio di calcolosi renale non ossalica può aumentare con l'assunzione di supplementi di calcio, mentre si riduce con una dieta ricca di calcio e che il profilo di sicurezza dei supplementi di calcio è stato messo in discussione per un possibile incremento delle calcificazioni vascolari e del rischio cardio-vascolare: anche se le pubblicazioni più recenti non hanno confermato il rapporto tra intake calcico e patologie cardiovascolari, per la supplementazione calcica si raccomanda di seguire le seguenti indicazioni:

- 1) Stimare sempre l'apporto alimentare mediante breve questionario prima della prescrizione.
- 2) Tentare sempre di garantire un apporto adeguato di calcio con alimenti e acque ricche in calcio.
- 3) Ricorrere ai supplementi solo quando la correzione dietetica non sia sufficiente, indicandone l'assunzione ai pasti e per la dose minima necessaria a soddisfare il fabbisogno, eventualmente suddividendola in più somministrazioni (ad esempio, 500 mg a pranzo e 500 mg a cena). Il fabbisogno di calcio del paziente anziano è quindi di 1200 mg/die; è raccomandato ricorrere ai supplementi solo quando la correzione dietetica non sia sufficiente (in genere non sono consigliabili dosi superiori ai 500-600 mg/die), considerato anche l'aumentato rischio di calcolosi renale non ossalica.

Vitamina D.

La vitamina D è contenuta quasi esclusivamente nei grassi animali, pesce, fegato, latte e derivati, mentre trascurabile è la quota di vitamina D in alcuni grassi vegetali; solo il 20% della vitamina D circolante deriva dall'alimentazione, mentre in gran parte essa è prodotta dalla sintesi endogena a livello cutaneo conseguente all'esposizione solare ai raggi UVB, peraltro sempre più inefficiente con l'avanzare dell'età. Ne consegue la frequente necessità di una supplementazione, specie in età senile, con vitamina D (**colecalfiferolo o ergocalciferolo, ovvero D3 o D2**), che, se associata ad un corretto introito di calcio, negli anziani si è rivelata utile nella

prevenzione primaria delle fratture. Gli effetti della supplementazione con vitamina D sulla BMD sono comunque mediamente modesti, proporzionali al grado di carenza e documentati prevalentemente solo in sede femorale. L'effetto anti-fratturativo della vitamina D è modesto e documentato solo per il femore e per le fratture non vertebrali, non per quelle vertebrali e sembra mediato anche dalla riportata riduzione del rischio di caduta; in ogni caso un adeguato apporto di calcio e di vitamina D rappresenta la premessa per qualsiasi trattamento farmacologico specifico in quanto la carenza di calcio e/o vitamina D è una delle cause più comuni di mancata o ridotta risposta alla terapia farmacologica dell'osteoporosi. E' stata anche riportata una lieve ma significativa riduzione della mortalità con l'uso negli anziani di colecalciferolo o D3, ma non vi sono attualmente evidenze certe di benefici extra-scheletrici, nonostante vi sia un forte razionale fisiopatologico. Le attuali indicazioni sul come vadano interpretati i vari livelli di 25(OH)D sono riportati nella Tab. 1.

Le condizioni di rischio per ipovitaminosi D sono ben note e vi è un ampio intervallo terapeutico di sicurezza con la supplementazione con vitamina D, grazie ai meccanismi fisiologici di regolazione della sua idrossilazione. Il dosaggio dei livelli sierici della 25(OH)D è ritenuto il miglior indicatore dello stato vitaminico D, anche se, considerato il suo costo non indifferente, non è sempre giustificato dal punto di vista economico, specie negli anziani nei quali una condizione di ipovitaminosi D è notoriamente molto diffusa. Non ne è raccomandata pertanto una valutazione di routine e tantomeno di screening, che è invece da riservarsi ai casi dubbi, con comorbidità o a rischio per severa ipercalcemia. Se si usano le dosi usualmente raccomandate (< 4000 UI/die) non è ritenuto indispensabile il dosaggio del 25(OH)D neppure ai fini del monitoraggio. Se lo si ritiene opportuno un dosaggio ematico di 25(OH)D può essere effettuato al raggiungimento dello steady state (indicativamente 3-6 mesi dopo l'inizio della supplementazione) per verificare che la dose sia adeguata e per consentire eventuali adattamenti posologici. L'obiettivo da raggiungere è una concentrazione di 25(OH)D circolante tra i 30 ed i 50 ng/ml (75-125nmol/l), stabile nel tempo.

nmol/l	ng/ml	Interpretazione
<25	<10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Range ideale
125-375	50-150	Possibili effetti collaterali
>375	>150	Intossicazione

Tab. 1 Valori sierici 25(OH)D

Interpretazione dei livelli plasmatici di 25(OH)D nmol/l ng/ml Interpretazione 375
>150 Intossicazione Supplementazione di Vitamina D

La carenza di vitamina D è talmente comune in Italia nella popolazione anziana in generale e nei soggetti a rischio di frattura da fragilità che può essere considerata di regola presente, anche se non si dispone di un dosaggio plasmatico di 25(OH)D. Ove, come spesso avviene, non sia possibile correggere tale carenza con la dieta o con un'adeguata e non rischiosa esposizione alla luce solare, si deve ricorrere a supplementi di **colecalfiferolo**, preferibilmente con una posologia giornaliera o settimanale, evitando i metaboliti idrossilati in posizione 1 (calcitriolo e alfacalcidolo) che, superando la tappa regolatoria endogena possono esporre il paziente a rischio di ipercalcemia. L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero; tuttavia al fine di migliorare l'aderenza al trattamento il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili è giustificato da un punto di vista farmacologico. Qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda che queste non superino le 100.000 UI, perché per dosi superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo, oppure anche un aumento paradossale delle fratture e delle cadute. Per ottenere più rapidamente livelli sierici adeguati di 25(OH)D va preferita la D3 rispetto alla D2 ed è preferibile ricorrere alla via orale, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento. L'obiettivo della terapia della carenza e dell'insufficienza di vitamina D è di ripristinare normali livelli sierici e quindi dei depositi di 25(OH)D, in tempi brevi. La dose cumulativa da somministrare nel giro di alcune settimane può variare in funzione della gravità della carenza e della massa corporea.

La somministrazione settimanale di 50.000 UI di colecalciferolo per 2-3 mesi è in grado di riportare i valori nell'ambito della norma nei casi di grave carenza. A ciò deve seguire una dose di mantenimento fino a 2.000 UI giornaliere o dosi equivalenti somministrate settimanalmente o mensilmente. Tali dosi vanno ridotte conseguentemente nel caso i valori basali siano, per esempio, nell'ambito della insufficienza.

Sull'impiego alternativo di metaboliti idrossilati della vitamina D (calcifediolo, 1-alfa calcidiolo, calcitriolo) mancano a tutt'oggi adeguate valutazioni comparative dosi-equivalenti rispetto alla vitamina D e documentazioni di efficacia antifratturativa analoghe a quelle disponibili per il colecalciferolo e trovano una indicazione razionale in presenza di specifiche condizioni.

In particolare:

a) il calcifediolo [25(OH)D₃], che induce un più rapido incremento dei livelli di 25(OH)D, per la diversa farmacocinetica ed il minor volume di distribuzione rispetto al colecalciferolo, può essere indicato in caso di deficit di 25-idrossilazione (es. severa insufficienza epatica, ipogonadismo maschile, mutazioni inattivanti del gene codificante l'enzima 25-idrossilasi), di obesità, di malassorbimento intestinale b) il calcitriolo [1-25 (OH)₂D₃] è indicato in condizioni di deficit dell'enzima 1-alfa-idrossilasi (es. insufficienza renale medio-grave, ipoparatiroidismo e mutazioni del gene codificante l'enzima 1-alfa-idrossilasi) e di malassorbimento intestinale. I metaboliti 1-idrossilati della vitamina D possono indurre ipercalcemia ed ipercalciuria, che vanno pertanto ricercate mediante il monitoraggio periodico del calcio sierico ed urinario. Anche in questi casi va tuttavia garantito un apporto di colecalciferolo o D₃ in considerazione delle sue note attività autocrine e paracrine e dei suoi potenziali effetti extrascheletrici. In caso di uso di calcitriolo e di 1-α calcidiolo va garantito un apporto di colecalciferolo utile al raggiungimento delle concentrazioni circolanti raccomandate di 25(OH)D₃.

La scelta di un **trattamento farmacologico invece** deriva dalla valutazione integrata tra il valore densitometrico e gli altri fattori di rischio per frattura, elaborata tramite gli algoritmi matematici FRAX® o DEFRA®: il “10 year-fracture risk” guida il clinico ad individuare la giusta soglia di intervento farmacologico.

I farmaci disponibili in Italia possono essere distinti in due categorie: gli **anti-riassorbitivi (o anticatabolici)** e gli **anabolici**. Tutti i farmaci appartenenti a queste due categorie sono risultati in grado di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali, mentre la capacità di ridurre il rischio di fratture non vertebrali e femorali è stata dimostrata solo per una parte di essi; la loro rimborsabilità da parte del SSN è regolata dalla **Nota 79** e per alcuni di essi (Denosumab, Ranelato di Stronzio e Teriparatide) è necessario il rilascio del Piano Terapeutico da parte di Specialisti autorizzati.

Ad oggi la non adeguata prescrizione di terapia anti-riassorbitiva da parte dei medici e la scarsa compliance da parte dei pazienti, rappresentano un considerevole problema sanitario, che si trasforma in una “sfida” per il Geriatra, il quale deve bilanciare l'evidente indicazione prescrittiva con le esigenze reali dei pazienti comorbidi in polifarmacoterapia, la cui somministrazione spesso è appannaggio di caregivers che non percepiscono l'effettiva utilità di intraprendere la terapia anti-osteoporosi. In ogni caso è necessario che il Clinico persegua l'obiettivo di assicurare un'adeguata aderenza terapeutica, mediante un'opportuna informazione ai pazienti ed ai parenti, la scelta accurata del farmaco prescritto, possibilmente con monitoraggio ambulatoriale periodico del paziente.

I farmaci con documentata efficacia sul rischio di frattura sono i seguenti:

- inibitori del riassorbimento osseo (riducono l'attività osteoclastica): bifosfonati, anticorpi anti-RANKL (denosumab), terapia ormonale sostitutiva (estrogeni, tibolone, androgeni), modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERMs: raloxifene, bazedoxifene);
- stimolatori della neoformazione ossea (agiscono stimolando l'attività degli osteoblasti): paratormone e teriparatide;
- inibitori del riassorbimento e stimolatori della neoformazione (dual-action): ranelato di stronzio.

I Farmaci Anti-riassorbitivi.

Bisfosfonati. Sono composti sintetici analoghi del pirofosfato in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento. In queste sedi sono in grado di bloccare l'attività osteoclastica, ridurre il turnover osseo e di aumentare

la densità ossea con un meccanismo d'azione diverso in funzione della presenza o meno di un gruppo aminico. Sono assorbiti solo per lo 0.5–5% dal tratto gastro-intestinale e sono controindicati nei pazienti con ipocalcemia, malattie gastrointestinali, insufficienza renale (GFR<30 ml/min), gravidanza e allattamento. Attualmente in Italia i bisfosfonati registrati per il trattamento dell'osteoporosi sono: **clodronato, alendronato, risendronato, ibandronato, zolendronato,**

Il **clodronato** è un bisfosfonato privo di gruppo aminico; nelle donne in menopausa aumenta la densità vertebrale e mantiene stabile quella a livello del collo femorale. Si è dimostrato efficace nel ridurre le fratture cliniche alla dose di 800 mg/die per os. L'efficacia antifratturativa del clodronato per via i.m. al dosaggio più comunemente utilizzato in Italia (100 mg/settimana o 200 mg ogni 2 settimane) non è stata definitivamente dimostrata e di conseguenza esso va considerato come farmaco di seconda scelta per il trattamento dell'osteoporosi.

L'**alendronato** e il **risedronato** hanno un'ampia documentazione di efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore). L'efficacia antifratturativa è stata dimostrata con la somministrazione quotidiana dei due farmaci e può essere traslata alla somministrazione refratta (70 mg/settimana per alendronato e 35 mg/settimana o 75 mg per 2 gg/mese per risedronato) sulla base di una equivalenza delle diverse formulazioni nel determinare incrementi della BMD. Di recente si sono rese disponibili in Italia anche formulazioni di alendronato in soluzione. L'**ibandronato** è stato registrato sulla base di studi condotti utilizzando un dosaggio di 2.5 mg/die. A questo dosaggio esso si è dimostrato efficace nel ridurre solo il rischio di fratture vertebrali ed è stato successivamente commercializzato ad un dosaggio di 150 mg/mese o 3 mg I.V./ 3 mesi, ovvero a dosaggi cumulativo-biodisponibili doppi rispetto a quelli utilizzato negli studi registrativi.

Lo **zoledronato** (5 mg/i.v./anno) è stato registrato per il trattamento dell'osteoporosi sulla base di uno studio che documenta in maniera chiara una riduzione del rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore dopo tre anni di trattamento. In uno studio ancillare è stata anche dimostrata una riduzione della mortalità globale.

Anche se complessivamente il profilo di tollerabilità dei bisfosfonati è favorevole, sono stati riportati alcuni effetti avversi, di cui tenere conto nel paziente anziano comorbido:

- Tollerabilità **gastrointestinale**: se assunti per os possono causare erosioni esofagee; le formulazioni a dosaggio settimanale o mensile hanno migliorato la tollerabilità.
- Tollerabilità **renale**: sia per via endovenosa sia per via orale non implicano rischi rilevanti per la funzionalità renale; tuttavia sono controindicati quando in caso di insufficienza renale severa. Con l'assunzione endovenosa deve essere garantita un'adeguata idratazione.
- **Reazione di fase acuta**: la somministrazione di amino-bisfosfonati per via endovenosa (ma anche di bisfosfonati orali a dosi elevate) si può associare ad un quadro clinico simil-influenzale della durata di 1-3 giorni caratterizzato da febbre e dolori muscolo-scheletrici diffusi, più frequenti e severi dopo la prima somministrazione del farmaco. La relativa sintomatologia è ben controllabile con Paracetamolo per os e solo raramente è necessario somministrare cortisonici.
- **Fratture atipiche** sub-trocanteriche: si tratta di fratture atipiche (trasversali) della diafisi femorale che si verificano in pazienti in trattamento con bisfosfonati da molti anni. L'incidenza di queste fratture è molto bassa (da 3,2 a 50 casi per 100.000 persone-anno), ma chiaramente collegata alla durata della terapia con bifosfonati.
- **Osteomielite dei Mascellari**: tale evento è molto raro (1:10.000 pazienti trattati), ma aumenta se gli stessi si sottopongono ad interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo. In caso di intervento odontoiatrico invasivo (estrazione) si consiglia l'utilizzo di antisettici locali (Clorexidina collutorio 0.20%) e antibiotici (Amoxicillina eventualmente in associazione con Metronidazolo) nei 2 giorni antecedenti l'intervento e per 6-8 giorni successivamente, soprattutto se sono presenti fattori di rischio individuali (diabete, immunosoppressione, utilizzo di steroidi, fumo, alcol); non è necessaria la sospensione del farmaco.

In considerazione degli eventi avversi associati alla terapia a lungo termine con bisfosfonati, la necessità di continuare il trattamento dovrebbe essere riconsiderata ad intervalli regolari. Sulla base dei dati disponibili una rivalutazione del rischio dovrebbe essere fatta dopo 5 anni di trattamento con alendronato, ibandronato e

residronato e dopo 3 anni di trattamento con zoledronato. Appare raccomandabile una “vacanza terapeutica” di 12-24 mesi in pazienti in terapia con bisfosfonati orali da più di 5 anni a basso rischio di frattura. E' consigliabile invece la prosecuzione sino a 10 anni (durata massima del trattamento sino ad ora indagata) in pazienti ad elevato rischio di frattura, come quelli con T-score femorale $<-2,5$ oppure con pregresse fratture vertebrali e T-score al femore inferiore a $-2,0$. Nei pazienti in trattamento con zoledronato che risultino ad alto rischio è indicato continuare terapia con zoledronato per ulteriori 3 anni.

Denosumab. E' un anticorpo monoclonale umano in grado di neutralizzare il RANKL, una citochina che, interagendo con il recettore RANK sulla membrana di pre-osteoclasti e osteoclasti maturi, ne condiziona reclutamento, maturazione e sopravvivenza. Gli studi registrativi sono stati condotti utilizzando 60 mg di Denosumab sotto-cute ogni 6 mesi. Questa dose garantisce la soppressione quasi totale del turnover osseo e determina un incremento della BMD superiore a quello ottenibile con i bisfosfonati sia a livello dell'osso trabecolare che di quello corticale, con conseguente riduzione delle fratture da fragilità in tutti i siti scheletrici. Denosumab è risultato efficace nel ridurre il rischio di fratture in donne con carcinoma mammario trattate con inibitori dell'aromatasi ed in uomini con carcinoma prostatico in trattamento con antiandrogeni. Nei casi più gravi di osteoporosi severa la terapia di combinazione Denosumab/Teriparatide ha determinato un più marcato incremento della BMD. A differenza dei bisfosfonati, l'interruzione del trattamento con denosumab è seguito da un brusco incremento del turnover osseo e da una rapida perdita della BMD. Pertanto alla sospensione del denosumab è generalmente consigliabile l'avvio al più presto di una terapia con BF e di potenza adeguata.

Il trattamento con Denosumab può talora provocare ipocalcemia che pertanto va corretta e prevenuta con un adeguato apporto di calcio e vitamina D. Negli studi di estensione post-registrativa sono stati osservati rari casi di osteonecrosi mandibolo-mascellari e di fratture femorali atipiche.

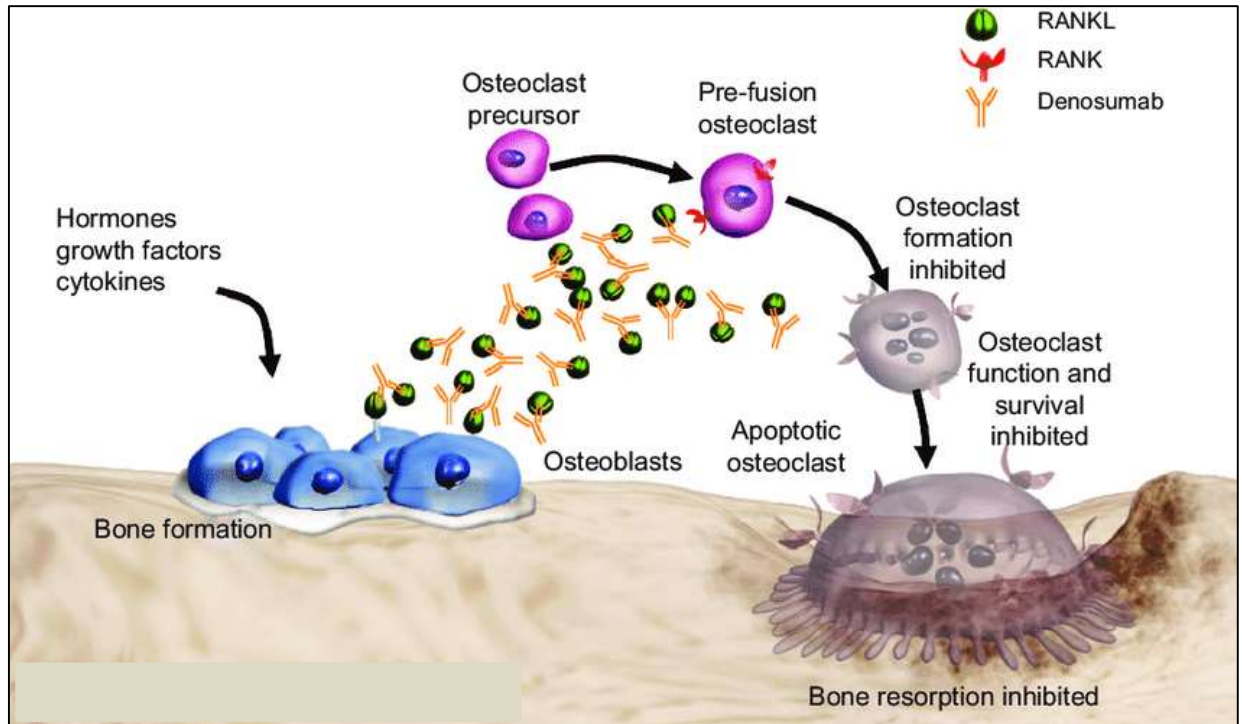


Fig.12 Denosumab: meccanismo d'azione

Farmaci Anabolici

Teriparatide. La somministrazione di ormone paratiroideo ed in particolare del suo frammento attivo 1-34 (teriparatide) stimola sia la neoformazione che il riassorbimento osseo, con un effetto prevalente sulla neoformazione (finestra anabolica) Fig.13, che è evidente soprattutto nei primi 12 mesi di trattamento. Gli incrementi osservati sui valori di BMD sono nettamente superiori a quelli ottenuti con i BF solo sull'osso trabecolare, con un aumento della BMD vertebrale che a 18 mesi sfiora il 10%. Tuttavia il trattamento con teriparatide determina anche un miglioramento di alcune caratteristiche geometriche dell'osso corticale correlate alla resistenza alle fratture.

Il teriparatide (20 µg/die s.c.), si è dimostrato in grado di ridurre, nelle donne in post-menopausa, le fratture vertebrali e non vertebrali ed attualmente la sua somministrazione non può superare complessivamente i 24 mesi. Alla sospensione del trattamento si assiste ad un rapido calo densitometrico che rende pertanto consigliabile l'avvio al più presto di una terapia alternativa (antiriassorbitiva). Per l'elevato costo il trattamento è riservato alla prevenzione secondaria in pazienti

affetti da osteoporosi ad elevato rischio di frattura oppure “non-responsivi” ai farmaci anti-riassorbitivi.

La terapia con teriparatide si associa frequentemente a disturbi di minor entità (nausea, crampi agli arti inferiori) e ad aumentata incidenza di ipercalcemia, peraltro solitamente asintomatica. Teriparatide è controindicato nei pazienti con iperparatiroidismo, malattia ossea di Paget, grave insufficienza renale, malattie tumorali primitive o metastatiche dello scheletro o pregressa radioterapia sullo scheletro^{70,71}.

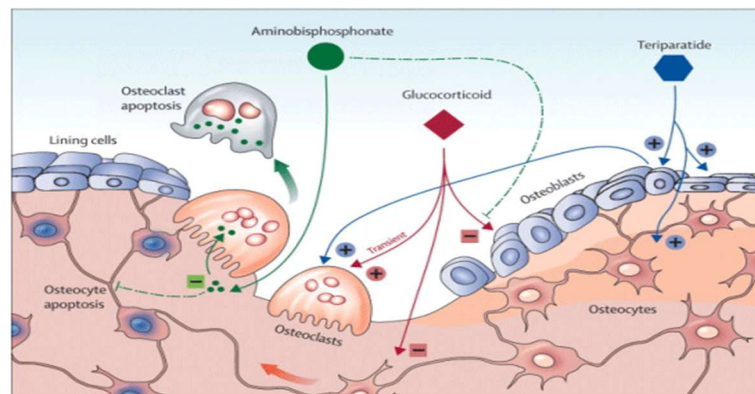


Fig.13 Teriparatide: meccanismo d'azione

4. I cambiamenti della composizione corporea nel soggetto anziano

Le modificazioni fisiche del soggetto durante l'invecchiamento riguardano la statura, il peso corporeo e la composizione corporea.

Dopo i 50 anni la **statura** tende progressivamente a ridursi. Le principali cause possono essere: atteggiamenti viziati, modificazioni vertebrali, in quanto le vertebre si riducono in altezza per il rallentamento fisiologico del turnover osseo dei corpi vertebrali, riduzione degli spazi articolari (grandi articolazioni e dischi intervertebrali per perdita di acqua e progressiva degenerazione del nucleo polposi), cedimento della volta plantare.

Il **peso** corporeo tende a ridursi nelle persone anziane. Negli uomini si osserva un incremento ponderale fino all'età di 50 anni, cui fa seguito un calo ponderale

progressivo che si accentua dopo i 70 anni. Nelle donne il peso tende ad aumentare fino ai 60 anni e successivamente a ridursi⁷².

Oltre a queste variazioni, facilmente visibili e intuibili, nel soggetto anziano avvengono cambiamenti significativi riguardanti la composizione corporea, la distribuzione del grasso e il metabolismo basale.

Si assiste infatti ad un aumento del tessuto adiposo (con localizzazione prevalentemente addominale) ed alla diminuzione sia del volume plasmatico e dell'acqua corporea, sia delle masse muscolari (comprovata dalla ridotta escrezione urinaria di creatinina e di metilistidina).

Studi sia di tipo cross-sectional sia longitudinali evidenziano come la perdita di massa magra nell'uomo avvenga in misura preponderante tra i 40 ed i 60 anni, mentre nelle donne questa diminuzione è più marcata dopo i 60 anni⁷³

Questo processo ha importanti implicazioni sullo stato nutrizionale in quanto la perdita di massa magra risulta correlata alla diminuzione del metabolismo basale e del fabbisogno energetico.

I consumi energetici basali sono da attribuire principalmente all'attività della massa magra: infatti i muscoli sono responsabili del 22% della spesa energetica mentre il tessuto adiposo contribuisce solo per il 4%⁷³.

La diminuzione della massa magra che si verifica con l'avanzare dell'età spiega la progressiva diminuzione del **Metabolismo Basale** (ovvero la quantità di energia consumata dal nostro organismo stando completamente a riposo) che si verifica in ambo i sessi a partire dai 50 anni, con una riduzione del 2-4% per decade di età. A questa riduzione, relativamente modesta per fasce progressive di età (del 7-8% dai 50 ai 70 anni e del 7-10% tra i 70 e gli 80 anni), ma assai prossima al 30-40% rispetto ad un giovane adulto, va aggiunto il progressivo declino dell'attività fisica volontaria che si traduce percentualmente in una caduta di spesa energetica. Negli ultimi anni sono stati effettuati numerosi studi che hanno tenuto conto del rapporto massa grassa/massa magra nell'anziano e che hanno introdotto il concetto di obesità sarcopenica⁷⁴. Tale condizione, caratterizzata da un aumento corporeo della massa grassa e da una riduzione della massa muscolare causata da un'iperproduzione di citochine pro-infiammatorie da parte del tessuto adiposo periviscerale, si esprime clinicamente con una riduzione della forza fisica.

Con l'invecchiamento infatti si determina una riduzione dell'acqua corporea totale (ATC), anche se non è ancora completamente chiaro se la perdita di acqua sia a carico prevalentemente del liquido intracellulare (LIC) o del liquido extracellulare (LEC) o di entrambi.

Queste variazioni della composizione corporea (**Body composition** BC) hanno implicazioni significative per la salute e per le funzioni dell'individuo e presentano una associazione con malattie croniche, immobilità, cadute, elevato rischio di fratture e declino funzionale.

Le evidenze scientifiche suggeriscono che le modificazioni della composizione corporea dovute all'età sono correlate ad un eccessivo introito energetico o ad una riduzione del dispendio energetico per diminuita attività fisica o ad entrambi i fattori. In aggiunta, uno scarso consumo di alcuni macro-nutrienti contribuisce alla perdita di massa ossea e muscolare⁷⁵. Anche se non ci sono evidenze che l'attività fisica abituale agisca sui cambiamenti della composizione corporea, l'esercizio ha mostrato comunque un effetto positivo sulla funzione ⁷⁶.

Infatti, i centri specializzati nella cura dell'anziano fortemente raccomandano e promuovono uno stile di vita molto attivo rispetto ad una vita sedentaria ⁷⁷.

E' quindi fondamentale nell'anziano andare oltre il calcolo del **BMI**, considerando sempre di effettuare la valutazione della composizione corporea, utilizzando specifiche metodiche strumentali, quali ad esempio la DEXA che rappresenta lo strumento gold standard per la valutazione della composizione corporea ⁷⁸.

5 Sarcopenia

5.1 Definizione

La **sarcopenia** (dal greco: carenza di carne), è definita dall'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)⁷⁹ come una sindrome caratterizzata dalla perdita progressiva e generalizzata di massa e forza muscolare. La prima definizione di sarcopenia venne posta nel 1931: era indicata come una perdita di massa muscolare, in particolare a livello di mani e piedi ma è solo nel 2009 che viene data da Pahor et al una definizione più completa, intesa come riduzione della massa muscolare, accumulo di grasso nel muscolo, riduzione della forza muscolare e modificazione dei marcatori biologici ⁸⁰.

La sarcopenia è un fenomeno fisiologico che generalmente inizia attorno ai 50 anni. Abellan van Kan GJ, nel 2009, ha indagato la prevalenza della sarcopenia nella popolazione tra i 60-70 anni: tale prevalenza è compresa in un range pari al 5-13% in questa fascia di età, ma aumenta fino al 11-50% nei soggetti con un'età superiore agli 80 anni⁸¹.

Nel 2000 la popolazione con età superiore a 60 anni, affetta da una condizione di sarcopenia, era stimata pari a circa 600 milioni. Una cifra destinata a raddoppiare nel 2025 visto l'aumento della fascia anziana della popolazione e stabilizzarsi nel 2050 intorno ai 2 miliardi.

Secondo il risultato di questi studi epidemiologici risultano particolarmente esposti al rischio di sarcopenia gli individui sedentari, con uno scarso apporto alimentare sia proteico sia di vitamina D, affetti da malattie croniche e fumatori.

La sarcopenia è quindi una sindrome geriatrica caratterizzata dalla perdita di massa e di forza muscolare. Si tratta di una condizione estremamente comune tra gli anziani, associata a maggiore probabilità di esiti avversi, tra cui cadute, fratture, disabilità fisica e mortalità.

Nel 2018 è stato pubblicato il Consensus EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People), in cui sono stati revisionati i precedenti criteri diagnostici EWGSOP risalenti al 2010. Le nuove raccomandazioni europee tendono a dare maggiore risalto alla forza, più che alla quantità muscolare, rendendo la diagnosi di sarcopenia più agevolmente applicabile in ambito clinico⁷⁹.

I tre criteri diagnostici EWGSOP2 sono: a) ridotta forza muscolare (valutata tramite Hand Grip o Chair Rise Test), b) ridotta quantità o qualità muscolare (registrata tramite DEXA o RM, massa muscolare appendicolare), c) ridotta performance fisica (misurata tramite velocità del cammino e TUG). La sarcopenia viene definita probabile, quando è soddisfatto il primo criterio; la diagnosi viene confermata dalla documentazione del secondo criterio. Se coesistono i tre criteri la sarcopenia è considerata severa.

Da citare come rilevante almeno quanto la definizione dell'EWGSOP2 è quella proposta nel 2010 dalla Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium – Sarcopenia Project (FNIH), il cui razionale è basato sulla mobilità come primario indicatore dello stato funzionale, ritenendo che l'impaccio motorio spesso preceda altre possibili cause di disabilità, come la dipendenza nella cura di sé dovuta ad un deterioramento cognitivo. Anche il paradigma clinico proposto dall'FNIH “ha invertito la rotta” storicamente proposta dalla letteratura, partendo dall'impatto che la sarcopenia produce a livello clinico, ovvero dalla riduzione della performance fisica (quantificata come velocità del cammino). I successivi passaggi prevedono la valutazione della forza muscolare (Hand Grip e massa muscolare appendicolare) ed infine dalla quantificazione della massa muscolare.⁸²

La prevalenza di sarcopenia, in accordo con i criteri europei, è dell'1-29% a livello comunitario (circa il 30% nella popolazione over 65, più del 50% nei grandi anziani), 14-33% nelle lungodegenze, 10% nei reparti ospedalieri per acuti, con importanti variazioni in relazione all'età e all'area geografica.⁸³

Se non trattata la sarcopenia comporta un importante carico personale, sociale ed economico. Dal punto di vista sanitario incrementa il rischio di cadute e fratture, impatta lo stato funzionale, è associata a patologie cardiache, respiratorie e deterioramento cognitivo; tale quadro conduce a disordini motori, riduzione delle autonomie sino all'istituzionalizzazione e alla morte. Dal punto di vista economico la sarcopenia rappresenta un sostanzioso costo per il sistema sanitario, in quanto aumenta il rischio di ospedalizzazione e la durata della degenza: i costi sanitari per anziani sarcopenici sono almeno due volte maggiori rispetto agli anziani non sarcopenici.⁸⁴

5.2 Eziopatogenesi e fattori di rischio

Nella maggior parte dei pazienti anziani, l'insorgenza della sarcopenia è multifattoriale, come illustrato nella figura 14 ⁸⁵. Come avviene in tutti i tessuti corporei, le proteine muscolari sono sottoposte ad un processo continuo di sintesi e di degradazione; nell'adulto sano (con un apporto proteico adeguato al suo fabbisogno) questo turnover risulta essere in equilibrio, consentendo di mantenere un bilancio azotato ed una massa muscolare costanti.

Nel corso dell'invecchiamento (a cominciare già dai 40 anni) si assiste al disequilibrio di tale processo e la degradazione proteica muscolare tende a divenire più elevata della sintesi. Diversi studi hanno riportato come la sintesi proteica muscolare nei soggetti anziani sia ridotta del 30% rispetto ai giovani con un notevolmente aumentato del catabolismo, soprattutto a causa della mancanza di attività fisica⁸⁶. Si arriva ad una perdita progressiva di massa muscolare pari a circa lo 0,5-2% per anno e quando questa scende al di sotto del limite di 10,75 kg/m² nell'uomo e di 6,75 kg/m² nella donna si vengono a creare quelle condizioni tipiche della sarcopenia primaria. Infine, nel muscolo aumenta il contenuto di tessuto adiposo e di connettivo fibroso. L'**eziopatogenesi della sarcopenia** primaria vede quindi come causa principale l'alterazione del metabolismo proteico a livello del tessuto muscolare, nel quale i processi proteolitici non sono accompagnati da un'adeguata proteino-sintesi all'interno del fisiologico turnover. A questo fenomeno primario possono associarsi altri fattori di natura ormonale, funzionale, nutrizionale, ciascuno dei quali può contribuire in misura più o meno importante, a seconda del sesso, dell'età e delle condizioni cliniche del paziente, nella progressione della patologia stessa, definendo successivamente il quadro di sarcopenia secondaria. Le principali cause identificate sono quindi di natura metabolica, infiammatoria, ormonale, neurologica, nutrizionale e funzionale.

Il metabolismo proteico varia, nel corso della giornata, in funzione dei pasti. Si è osservato che le proteine corporee vengono sintetizzate principalmente nella fase post-prandiale e successivamente perse nel corso della fase di post-assorbimento. In conseguenza di ciò, al fine di mantenere costante il livello di massa magra, la perdita di proteine muscolari nella fase di post-assorbimento dovrebbe essere

necessariamente compensato da un identico recupero proteico durante la fase post-prandiale.

Nell'uomo adulto si è osservato che l'assunzione alimentare risulta essere associata ad un aumento della sintesi proteica e ad una diminuzione della degradazione delle proteine e che l'apporto aminoacidico è in grado di svolgere un ruolo determinante nel processo di sintesi proteica durante la fase post-prandiale. Nel soggetto anziano, al contrario, si è riscontrata un'alterazione dei fenomeni che regolano il metabolismo proteico nell'intervallo tra la fase di post-assorbimento e quella post-prandiale, facendo sì che l'assunzione alimentare abbia una minore capacità d'inibire la proteolisi in entrambi i sessi.

È molto probabile che nel soggetto anziano si assista ad una minore disponibilità aminoacidica dopo il pasto e che questa sia dovuta ad una maggiore estrazione splancnica (fegato e tubo digerente) degli aminoacidi, capace di determinare una loro minore disponibilità a livello muscolare, come dimostrato nel modello animale⁸⁷. Non bisogna inoltre dimenticare che nel soggetto anziano si assiste alla riduzione dello stimolo esercitato dall'aminoacido essenziale leucina sulla proteo-sintesi muscolare, il fenomeno della “resistenza anabolica”; per ottenere una sensibilità muscolare (utile alla sintesi proteica), analoga a quella presente nel soggetto adulto, è indispensabile un apporto quantitativamente e qualitativamente (percentuale di leucina) maggiore di aminoacidi, come già dimostrato nel modello animale⁸⁸.

Cause infiammatorie Con aumento del tessuto adiposo, al quale si assiste con l'avanzare dell'età, si ottiene un aumento del tasso ematico di alcune citochine, in particolare tumor necrosis factor-alfa (TNF α), interleuchina-1 (IL-1) e interleuchina-6 (IL-6), i cui livelli circolanti possono aumentare da 2 a 4 volte nel corso dell'invecchiamento⁸⁹. Questo porta l'organismo di un soggetto anziano verso una situazione d'infiammazione cronica, definita “**inflammaging**”, la quale inibisce la sintesi proteica muscolare. Recentemente, è stato dimostrato che il muscolo scheletrico produce una varietà di molecole denominate “**miokine**”, che agiscono in modo autocrino, paracrino ed endocrino.

Le più importanti tra queste sono le interleuchine IL-6, IL-8, IL-15, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), e Leukemia Inhibitory Factor (LIF). L'attività fisica ha un ruolo favorevole nel delicato equilibrio tra miokine, che è decisamente spostato

verso uno stato pro-infiammatorio da uno stile di vita sedentario: l'infiammazione peggiora la sarcopenia e favorisce l'accumulo di grasso nel contesto del muscolo scheletrico, creando un circolo vizioso che riduce la forza muscolare e favorisce l'inattività muscolare⁹⁰. Nel corso degli ultimi decenni, molti studi hanno mostrato un effetto protettivo di una regolare attività fisica sulla morbidità e mortalità⁹¹; le miochine rilasciate dal muscolo durante la contrazione, creano un ambiente anti-infiammatorio sistemico ed esercitano effetti endocrini sul grasso viscerale e sul metabolismo glucidico e lipidico, che potrebbe spiegare in parte i benefici legati all'esercizio.

Stress ossidativo La produzione mitocondriale di specie reattive dell'ossigeno aumenta nel corso dell'invecchiamento e le difese antiossidanti sono sempre meno efficienti. Questo comporta crescenti fenomeni di stress ossidativo e perossidazione lipidica che danneggiano le fibre muscolari. I danni cellulari da radicali liberi colpiscono prevalentemente le fibre muscolari di tipo I (ossidative) come conseguenza della maggior presenza di mitocondri in questo tipo di fibre, ma non si esclude che tali danni possano interessare anche le fibre di tipo II. **Cause ormonali** Nell'uomo il 20% dei soggetti oltre i 60 anni ed il 50% di quelli oltre gli 80 anni presentano un quadro ipofunzionale del testosterone responsabile di una riduzione della massa muscolare. Nella donna l'abbassamento dei livelli funzionali di estradiolo, durante la menopausa, è un 18 elemento che contribuisce alla comparsa della sarcopenia. Anche la sintesi del Growth Hormon (GH), e dell'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), ormoni a ben noto effetto anabolizzante, si riduce in modo progressivo nei due sessi con il procedere dell'età (dopo i 30 anni si assiste ad un calo dei suoi livelli plasmatici pari a circa il 15% per ogni decennio)⁹². Inoltre l'aumento dell'età è stato associato ad elevati livelli serali di cortisolo negli uomini. Questa esposizione ai glucocorticoidi con l'invecchiamento, da parte di diversi tessuti, può contribuire all'accumulo di grasso viscerale età-dipendente⁹³, cui consegue un aumento dello stato infiammatorio per aumentata sintesi delle citochine proinfiammatorie. **Cause neurologiche** La perdita di neuroni è un processo progressivo, irreversibile che aumenta con il progredire dell'età⁹⁴. La **neurodegenerazione età-correlata** può influenzare negativamente sull'attività della muscolatura scheletrica. Anche la corteccia motoria, il midollo spinale, i

neuroni periferici e le giunzioni neuromuscolari sono influenzate in modo negativo dall'età. Nello specifico: si può avere una sostanziale riduzione dei motoneuroni alfa; ci può essere una perdita preferenziale di quei motoneuroni che forniscono unità motorie veloci; si manifestano cambiamenti nelle guaine mieliniche delle fibre nervose periferiche; vi può essere un aumento delle dimensioni delle aree terminali delle giunzioni neuromuscolari, ma con una riduzione del loro numero e delle vescicole sinaptiche. Questo processo neuropatico cronico, in associazione ai cambiamenti morfologici muscolari, contribuisce nell'anziano a ridurre il numero di fibre muscolari e la massa muscolare.

Cause nutrizionali Circa il 40% dei soggetti con età superiore ai 70 anni non assume le attuali RDA (Recommended Dietary Allowances) relative all'apporto proteico minimo consigliato (0,8 g/kg/die). Il fenomeno è senza dubbio secondario a numerosi fattori, ciascuno dei quali può esercitare un peso variabile (ad esempio difficoltà alla masticazione di alimenti contenenti proteine o una diminuita capacità digestiva e assorbitiva). 19 È necessario aggiungere che, sulla base degli studi oggi presenti in letteratura, si rende quanto mai indispensabile una riconsiderazione delle attuali recommended dietary allowance (RDA) che definiscono l'apporto proteico nella popolazione anziana, in quanto, per un insieme di motivi (molti dei quali già esaminati), essi risultano spesso inadeguati sia in termini quantitativi che qualitativi (ruolo specifico di alcuni aminoacidi essenziali e di quelli condizionatamente essenziali; differente velocità di assimilazione delle diverse proteine e quindi concetto di proteine veloci e lente)⁹⁵; La FAO e l'OMS indicano un apporto di sicurezza pari a 0,75 g di proteine di elevata qualità per ogni chilo di peso corporeo, ma per il soggetto anziano, al fine di evitare il problema sarcopenia, è stato proposto di aumentare questo valore a 1,25 g/kg di peso/die, tenendo comunque conto della funzione renale che molto spesso si riduce con l'età. Lo stato di nutrizione può essere influenzato negativamente anche dall'assunzione di alcuni farmaci, che fanno frequentemente parte delle polifarmacoterapie dell'anziano.

Cause funzionali Con il procedere dell'età si riduce il livello d'attività fisica capace di mantenere attivi gli stimoli utili alla sintesi proteica muscolare. L'inattività aumenta il catabolismo proteico, riduce la capacità di reclutamento muscolare e facilita i fenomeni di denervazione conducendo i soggetti ad un più rapido declino delle

abilità motorie. Da questo punto di vista l'attività fisica pregressa (soprattutto con carichi di forza/potenza) sembra possa costituire un fattore di protezione per la sarcopenia, rallentandone insorgenza ed evoluzione.⁹⁶

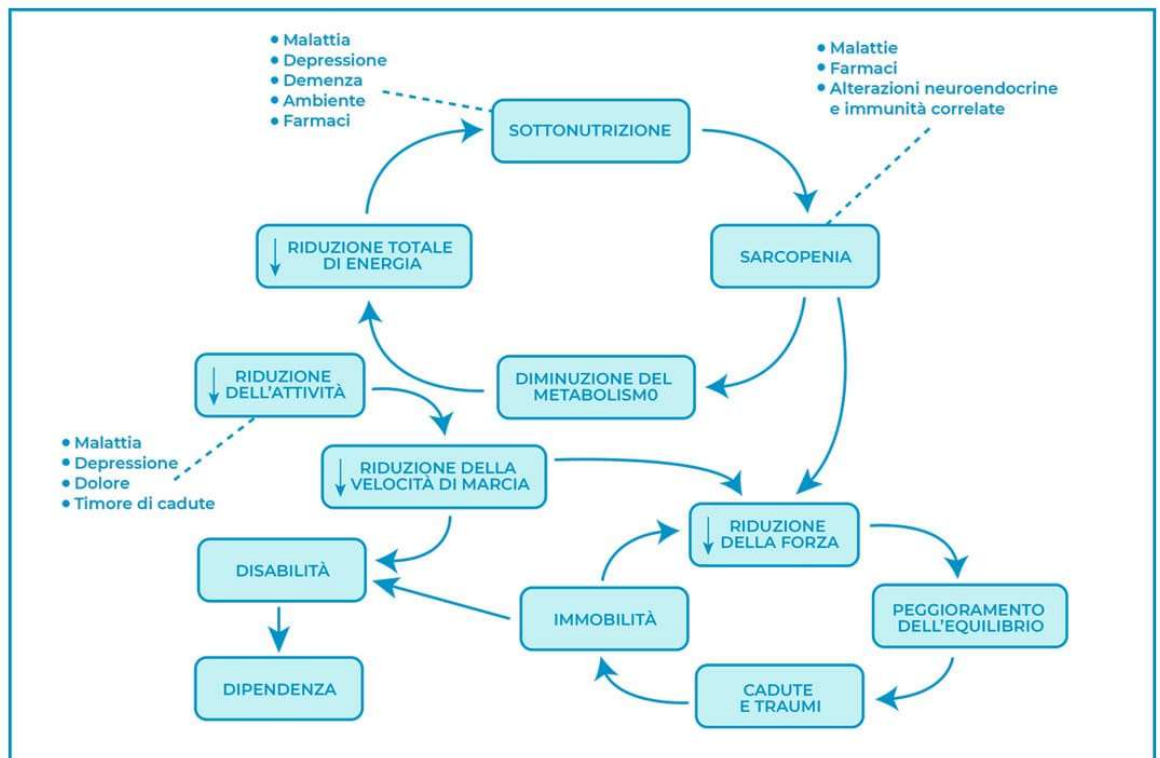
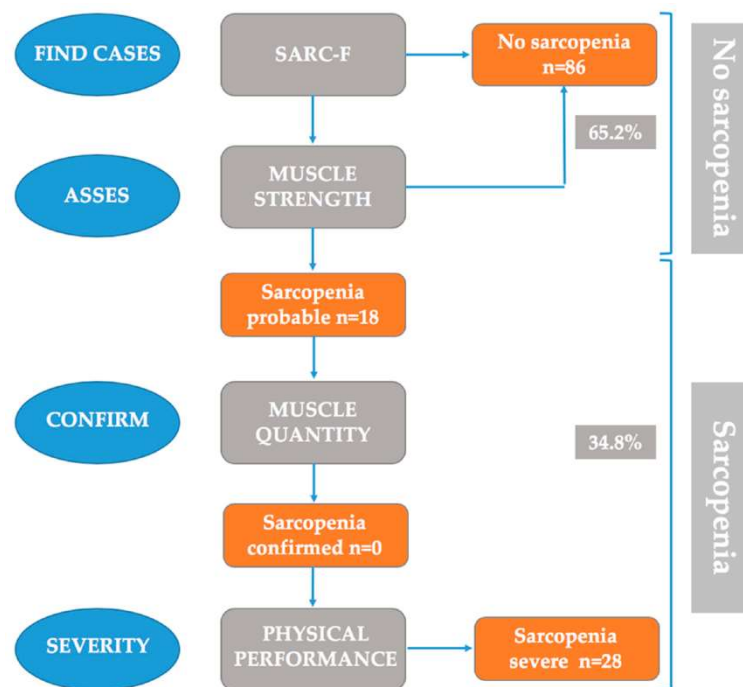


Fig. 14 Sarcopenia: un disturbo multifattoriale

5.3 Diagnosi

L'algoritmo proposto nel Consensus EWGSOP2 si compone di quattro fasi, allo scopo di semplificare l'iter diagnostico:

1. **Find Cases:** nella pratica clinica si raccomanda l'autosomministrazione di un questionario di screening a 5-items denominato SARC-F, volto ad individuare potenziali sintomi di sarcopenia (debolezza, ridotta velocità del cammino, difficoltà ad alzarsi dalla sedia). Si tratta di uno strumento tradotto e validato in diverse lingue, caratterizzato da bassa/moderata sensibilità e alta specificità nel predire la ridotta forza muscolare.
2. **Assess:** valutazione della forza muscolare attraverso dinamometro; il dato ottenuto tramite Hand Grip correla moderatamente con la forza degli altri distretti muscolari, così che può essere utilizzato come un surrogato affidabile per misure più complicate di forza del braccio e della gamba. In caso di mancata disponibilità di tale strumento, si può applicare il "Chair stand test", ovvero la misura del tempo necessario al paziente per alzarsi cinque volte dalla sedia senza aiuto.
3. **Confirm:** la diagnosi di sarcopenia viene confermata dalla valutazione della massa muscolare, con riferimento a tre possibili misurazioni ottenuti con diversi strumenti di imaging: Appendicular skeletal muscle mass (ASMM) tramite DEXA, massa muscolare totale o ASMM tramite BIA (Bioelectrical impedance analysis), area trasversale del muscolo lombare tramite TC o RM.
4. **Severity:** la performance fisica viene definita come una misura obiettiva della funzione globale correlata alla locomozione; essa rappresenta un concetto multidimensionale che non coinvolge solo i muscoli, ma anche il sistema nervoso centrale e periferico. Le misure raccomandate sono il "Time up and go test" e la velocità del cammino, la cui applicazione può essere inficiata dalla presenza di demenza o disturbi dell'equilibrio e dell'andatura. La velocità del cammino è considerato un test rapido, sicuro ed affidabile; inoltre è stato dimostrato il suo ruolo predittivo verso gli outcomes connessi alla sarcopenia, ovvero disabilità, decadimento cognitivo, istituzionalizzazione, cadute e mortalità⁹⁷.



Algoritmo proposto nel Consensus EWGSOP2.

5.4 Interventi farmacologici e non farmacologici

Ad oggi gli esercizi di resistenza, la supplementazione proteica e di Vitamina D rappresentano i cardini del trattamento della sarcopenia.

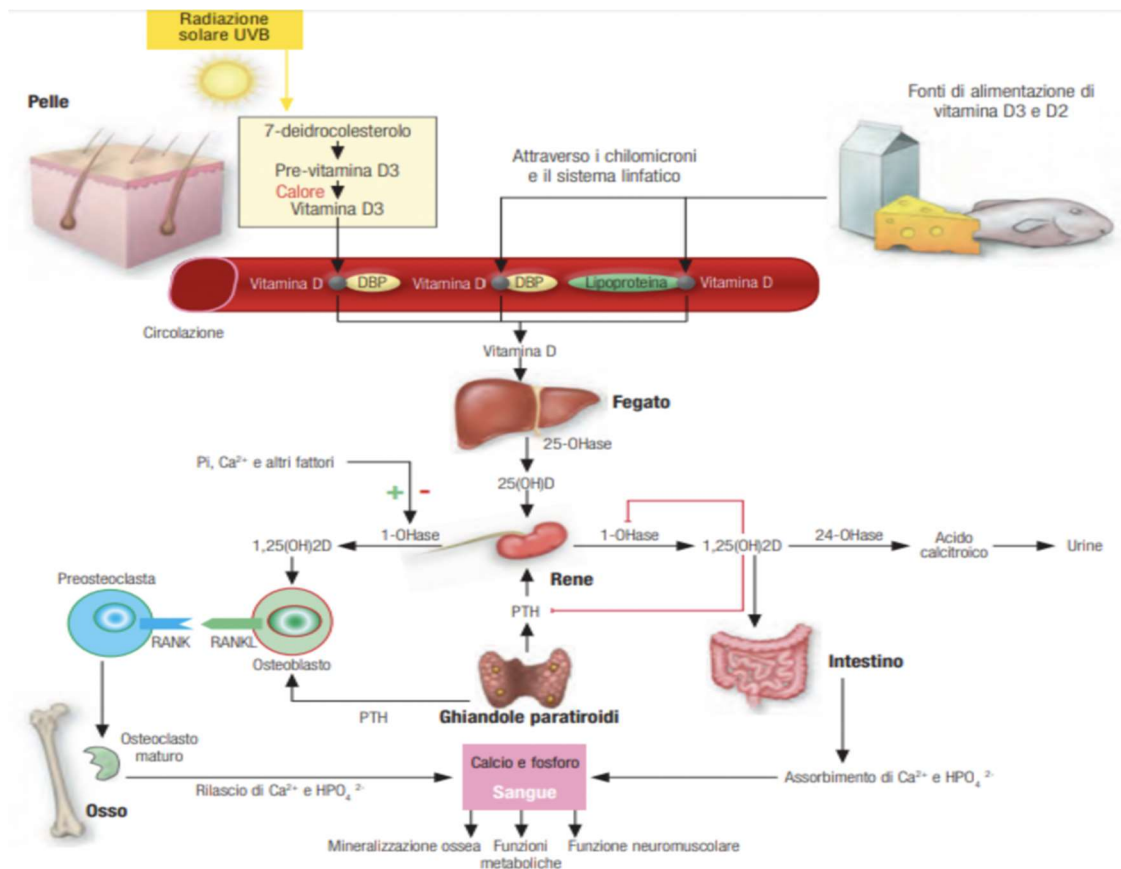
Il trattamento primario della sarcopenia consiste negli esercizi di resistenza. Come mostrato dello studio LIFE, l'esercizio aerobico può ridurre il declino funzionale nei muscoli degli arti inferiori. Inoltre, l'esercizio fisico si è dimostrato essere un importante approccio terapeutico per "invertire" il decorso verso la fragilità.

Ci sono evidenze riguardo l'effetto dell'integrazione proteica sull'aumento della massa muscolare e, in misura minore, sulla funzione. Questo è particolarmente vero per gli amminoacidi essenziali arricchiti di leucina. L'integrazione di amminoacidi essenziali previene la perdita di massa muscolare dovuta all'allettamento.

Numerosi studi hanno dimostrato che basse dosi di **testosterone** incrementano la forza muscolare e riducono la massa grassa; nei pazienti con problemi cardiovascolari tale ormone potenzia sia la forza muscolare che la lunghezza percorsa a piedi. Inoltre, nei pazienti anziani fragili, la somministrazione di

testosterone associato a supplementazione proteica, riduce il rischio di ospedalizzazione.

Anche se il testosterone viene utilizzato a livello terapeutico dal 1940, gli effetti collaterali anche se minimi in studi controllati con placebo, rimangono una possibile limitazione al suo utilizzo. Ad oggi nessuno dei farmaci in fase di sviluppo per la sarcopenia si è dimostrato più potente del testosterone⁹⁸.



Il ruolo della vitamina D

6 Osteosarcodinapenia

6.1 Definizione e diagnosi

L'invecchiamento è associato a cambiamenti nella composizione corporea, inclusa la diminuzione della massa muscolare, forza e massa ossea, con abbassamenti in ognuno, ma che si verificano a una diversa velocità^{99,100}.

La Perdita di massa muscolare e la perdita di massa ossea (osteopenia / osteoporosi) sono tuttavia strettamente interconnesse entrambi sono stati considerati indipendentemente come fattori di rischio per cadute, fratture e mortalità in persone anziane¹⁰¹. Storicamente, l'interconnessione tra massa muscolare e massa ossea è stata dimostrata attraverso il modello **“meccanostato di frost”** che postula come un osso o una porzione di osso, che per qualche motivo non sia più soggetto alle forze per le quali si è dimensionato nella crescita tende a ridurre il proprio volume, per ottimizzare le risorse del corpo di fronte alle mutate esigenze, in questo modello si associa naturalmente una diminuzione del tessuto muscolare che riducendo il carico necessita di ridotta massa muscolare¹⁰². I recenti dati della letteratura suggeriscono che, al di là del modello di Frost, esiste un'interconnessione biochimica e metabolica tra muscolo e osso, Fig. 15.

In effetti, molti studi dimostrano come vi sia una percentuale significativa di persone anziane con ridotta funzionalità muscolare associata ad osteopenia / osteoporosi^{103,104}. A causa della stretta interconnessione tra tessuto osseo e muscolare, il verificarsi simultaneo di osteopenia / osteoporosi e bassa massa / forza muscolare potrebbe aumentare significativamente il rischio di frattura e mortalità rispetto alla bassa massa / forza muscolare o solo osteopenia / osteoporosi.

Studi trasversali hanno mostrato che gli adulti più anziani in cui vi è associazione tra bassa massa muscolare e ridotta densità minerale ossea hanno subito un numero più elevato di cadute, fratture e una qualità della vita peggiore rispetto a quelli con massa muscolare ridotta ma normale densità minerale ossea o con densità minerale ossea ridotta ma con normale massa muscolare¹⁰⁵.

Inoltre non è ancora ufficialmente chiarito, se gli anziani con diminuita densità minerale ossea (Bone Mineral Density BMD) quando associata con ridotta massa

muscolare possa avere un impatto diverso sulla frattura e sulla mortalità rispetto a quando associata con una bassa forza muscolare. Questo è particolarmente importante da indagare perché la forza muscolare è tuttavia associata a declini funzionali nelle persone anziane indipendentemente dalla massa muscolare.

L'osteoporosi e la sarcopenia sono patologie croniche con stime di pre-valenza ed incidenza età correlate, aumento della comorbidità, disabilità, mortalità e carico socio-economico. La attuale demografia dell'invecchiamento impone l'attuazione di efficaci e praticabili programmi di screening e prevenzione primaria per osteo-sarco-dinapenia atti a ridurre l'incidenza di fratture ossee e contenere il crescente carico economico diretto ed indiretto ad esse correlate.

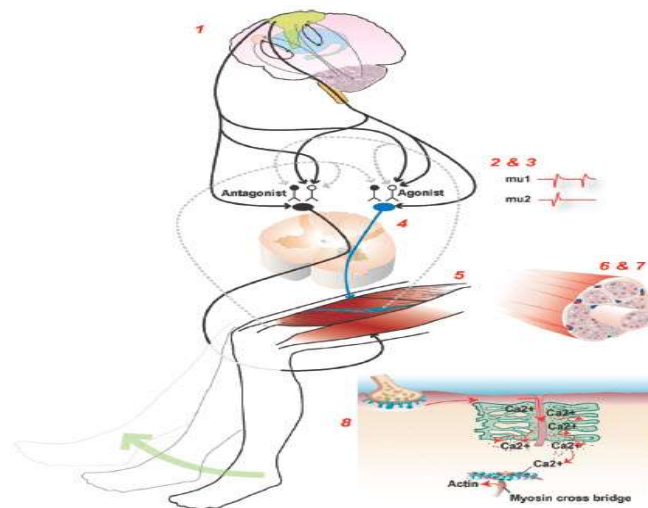


Fig.15 Interconnessione metabolico-funzionale muscolo-osso

Si tratta di due sistemi metabolicamente attivi, continuamente regolati dall'armonia di processi contrastanti, anabolici e catabolici. Una disregolazione di essi comporta una riduzione della resistenza e della funzionalità di osso e muscolo, esitando rispettivamente nell'osteoporosi e nella sarcopenia. Tali patologie sono età-dipendenti e condividono fattori di rischio simili, tra cui fattori genetici, endocrini e meccanici.¹⁰⁶

Perciò, quando la perdita di osso e di massa muscolare avvengono sincronicamente, esitando in una situazione comprendente riduzione di BMD (osteopenia o osteoporosi) e sarcopenia, tale condizione dovrebbe essere considerata come un'unica diagnosi di "**osteosarcopenia**", che può essere prevenibile e curabile.

Considerando l'interessamento multisistemico frequentemente riscontrato in questi soggetti, negli ultimi anni, alla definizione di sarcopenia si è aggiunto un ulteriore concetto, quello di "dysmobility syndrome". Si tratta di una condizione clinica in cui all'alterazione dei parametri funzionali e strutturali del muscolo caratterizzanti la sarcopenia, si associa una riduzione dello stato di salute dell'osso e a incremento del tessuto adiposo. La dysmobility syndrome è definita dalla presenza di almeno 3 dei seguenti parametri: osteoporosi "densitometrica", obesità, bassa massa muscolare, storia di cadute (almeno una nell'ultimo anno), bassa forza di prensione manuale, ridotta velocità del cammino.¹⁰⁷

D'altronde alla perdita di tessuto muscolare scheletrico si associa frequentemente una riduzione della massa ossea.

Oltre allo stretto legame anatomico tra muscolo e osso, in letteratura ci sono evidenze crescenti a favore del continuo cross-talk biochimico, endocrino^{108,109}, e metabolico¹¹⁰ esistente tra questi due tessuti biologici. D'altro canto, se da tempo è dimostrato il ruolo centrale dell' osteo-sarco-dinapenia come condizione predisponente per lo sviluppo delle complicanze fratturative¹¹¹, di più recente interesse sono i potenziali meccanismi con cui le fratture da fragilità sono associate a una ridotta funzione muscolare. Uno studio prospettico indica che per ogni deviazione standard (4,7 kg/m) di riduzione della forza muscolare del quadricipite femorale si riscontra un aumento di circa il 35% del rischio di frattura, sia dell'estremo prossimale del femore sia vertebrale¹¹². Viceversa, pazienti con fratture da fragilità hanno un rischio aumentato di oltre 2 volte di sviluppare un impairment muscolare e pertanto di incorrere in nuove fratture, contribuendo a un circolo vizioso di difficile gestione. In particolar modo, lo sviluppo di sarcopenia è maggiormente correlato alle fratture d'anca con una prevalenza del 41,5%, seguito dalle fratture vertebrali e dell'estremo distale del radio (35 e 29,6% rispettivamente)¹¹³.

Questo processo è noto essere provocato da un prolungato **riposo a letto** dopo fratture degli arti inferiori che può ortare all'atrofia muscolare da disuso. Dopo una frattura di anca, infatti, la massa magra rimane stabile nei primi 10 giorni di ipomobilità, ma diminuisce in modo significativo nel periodo successivo. Pertanto è

raccomandato misurare la massa magra entro 10 giorni da tale evento fratturativo per ridurre al minimo il rischio di sovrastimare la prevalenza della sarcopenia.

Dal punto di vista clinico, tale condizione si correla con un disturbo dell'equilibrio e della deambulazione, con aumentato rischio di cadute e fratture. A tali eventi seguono gravi sequele cliniche, quali la progressiva perdita delle capacità motorie e funzionali e conseguente aumento di fragilità e mortalità.

Se da un lato l'EWGSOP definisce **3 diversi stadi di sarcopenia (presarcopenia, sarcopenia e sarcopenia severa)** 5 che richiedono almeno una massa muscolare ridotta con o senza una scarsa funzione muscolare, vi è un interesse sempre maggiore verso il concetto di sarcopenia con mobilità limitata e del deficit di funzione del muscolo scheletrico (skeletal muscle function deficit, SMFD) . Questi parametri suggeriscono un approccio molto più pratico, ecologico e significativo per la valutazione della performance come punto di partenza per passare successivamente alla valutazione della forza muscolare e infine, in caso di compromissione della funzione muscolare, alla misurazione della massa muscolare scheletrica. Infatti, il deficit della performance non è esclusivamente causato dalla perdita di massa muscolare, ma anche da altri processi fisiopatologici coinvolti nel deficit di funzione muscolare correlata all'età, come ad esempio fattori neurologici specifici, qualità del muscolo e condizioni sistemiche (ad esempio, malattie infiammatorie croniche o insufficienza d'organo avanzata). Inoltre, le evidenze scientifiche suggeriscono che la relazione tra performance muscolare, forza e massa non è lineare negli anziani.

In particolare, la ridotta massa muscolare da sola è debolmente associata alla limitazione della mobilità, mentre la dinapenia, sinonimo di debolezza muscolare, è fortemente associata alle scarse prestazioni muscolari e alla disabilità ¹¹⁴

Nella letteratura scientifica Binkley e Buehring nel 2009 furono i primi ad esprimersi con il termine "**sarco-osteopenia**", individuando un maggiore rischio di caduta in un sottogruppo di anziani fragili affetti sia da osteoporosi che sarcopenia. Nel 2013 Binkley ,figura 16,rivisitò tale concetto in chiave maggiormente funzionale, con il termine "*Sindrome da alterata mobilità*", con l'obiettivo di fornire ai clinici uno strumento più mirato per identificare i pazienti a maggiore rischio di caduta, per colmare un "gap diagnostico" spesso esistente a causa della scarsa sintomaticità

che caratterizza l'osteosarcodinapenia, e dunque per elaborare un approccio terapeutico unificato e finalizzato a diminuire il rischio fratturativo.^{115,116}

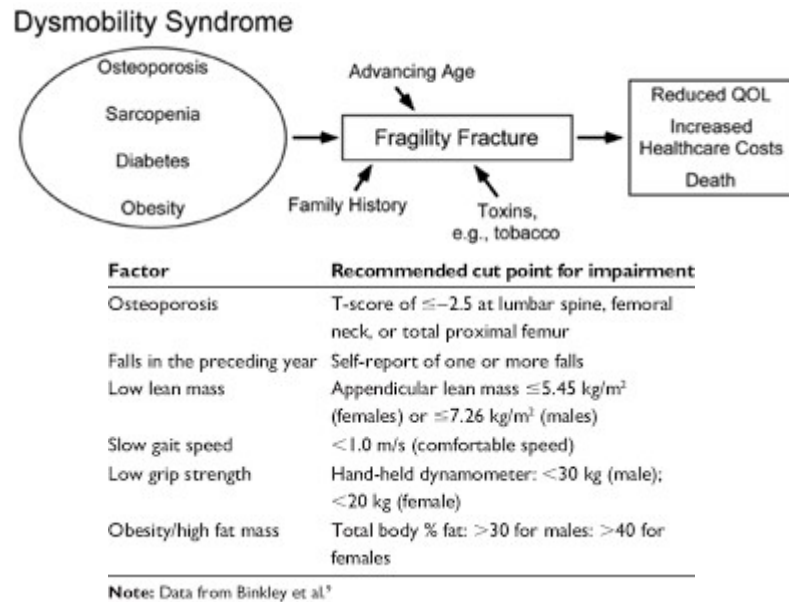


Fig.16 Dysmobility Syndrome

Alcuni studi suggeriscono che la massa magra appendicolare non è associata in modo indipendente alle prestazioni fisiche; forza e massa grassa sono driver di questa ipotetica relazione. Pertanto, combinando massa magra, forza e prestazioni fisiche in uno, la definizione di sarcopenia singola non è supportata e confonde il quadro clinico.

l'identificazione della bassa forza come predittore di prestazioni fisiche limitate, insieme alla valutazione ossea e della sarcopenia potrebbero guidare i ricercatori e gli operatori sanitari nell'identificazione di queste due condizioni negli individui più anziani per aiutare a progettare interventi mirati alla massa muscolare o alla forza e avere dei risultati clinici oltre alla mobilità e alla funzione.

Ulteriori studi stanno indagando sulle implicazioni di questi nuovi valori limite, derivati per una bassa massa magra appendicolare, in ospedalizzazione, durata soggiorno, recupero post-operatorio, capacità di rispondere al trattamento, e quindi i tassi di sopravvivenza.¹¹⁷

6.2 Epidemiologia

Sono stati condotti alcuni studi mirati a valutare l'epidemiologia dell'osteosarcodinapenia.

È stato condotto uno studio trasversale basato sulla popolazione con 1.168 adulti più anziani che hanno partecipato allo studio sull'invecchiamento¹¹⁸. Uomini e donne con massa muscolare scheletrica $\leq 8,90$ e $\leq 6,37$ kg/m², rispettivamente, sono stati considerati sarcopenici. Uomini e donne con forza di presa < 30 e < 20 kg, rispettivamente, sono stati considerati dinapenici. Quelli con entrambe le condizioni erano considerati sarcodinapenici.

La prevalenza di **sarcopenia**, **dinapenia** e **sarcodinapenia** era del 4,8% (95%CI 3,6 – 6,3), 30,9% (95%CI 27,5 – 34,6) e 9,0% (95%CI 7,2 – 11,3), rispettivamente. Un aumento dell'età e della malnutrizione è stato associato a tutte e tre le Condizioni.

Il danno cognitivo era associato sia alla dinapenia che alla sarcodinapenia.

Grado di educazione, abuso di fumo, e non avere una vita coniugale sono stati associati con sarcopenia. Osteoartrite, abuso di fumo, e bassa emoglobina erano associati con dinapenia. L'abitudine al fumo e il rischio di malnutrizione erano associati con sarcodinapenia. In conclusione emerge come la dinapenia sia più diffusa tra gli anziani, seguita poi da sarcodinapenia e sarcopenia. Con l'eccezione dell'età, del grado di educazione e della malnutrizione, vi fattori associati alla sarcopenia e alla dinapenia sono diversi.

Un recente report italiano, condotto su 313 donne anziane con frattura di femore ha trovato che il 58% di esse erano anche sarcopeniche.⁶⁷ Un altro studio condotto in Inghilterra sulle donne in post menopausa, la prevalenza della sarcopenia era del 25% sulle paziente osteopeniche, mentre del 50% su quelle osteoporotiche. Yoo et al hanno riportato in una coorte di anziani fratturati di femore una prevalenza di osteosarcopenia del 28,7%, con un tasso di mortalità 1,8 volte più alto rispetto ai pazienti non affetti da osteosarcopenia o una delle sue componenti.¹¹⁹

6.3 Fisiopatologia

Come accennato, le due patologie condividono diversi pathways fisiopatologici. Oltre all'età, esistono altri fattori di rischio che rivestono un ruolo nello sviluppo dell'osteosarcopenia.

Polimorfismi genetici dei geni GLYAT, METTL21C (methyltransferase-like 21C), miostatina, alfa-actina 3, PGC-1alfa (proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alfa, MEF-2c (myocyte enhancer factor 2c) sono correlati a perdita di osso e muscolo. Disordini endocrinologici (soprattutto diabete mellito, anomalie della funzione tiroidea, deficit di Vitamina D, ormoni steroidei, ormone della crescita e IGF-1), malnutrizione, obesità e terapia cronica con steroidi sono implicati nella patogenesi dell'osteosarcopenia.

Dal momento che l'osso e il muscolo adattano la loro massa e forza in risposta al carico meccanico, una riduzione dei livelli fisiologici di attività fisica può spostare il delicato equilibrio in favore della degradazione muscolare e del riassorbimento osseo.

L'infiltrazione di grasso nell'osso e nel muscolo, che in precedenza era interpretato come un processo fisiologico dell'invecchiamento, è ora considerato un evento centrale che contribuisce all'osteosarcopenia, verosimilmente mediato dalle citochine infiammatorie rilasciate dal midollo osseo e dal grasso corporeo, in un processo denominato "lipotossicità".

E' stato dimostrato che i pazienti osteoporotici e sarcopenici hanno alte concentrazioni sieriche di citochine infiammatorie, in particolare IL-6 e TNF-alfa, che sono state associate con lipotossicità sistemica e locale. Inoltre, esistono abbondanti evidenze che documentano che i cambiamenti della massa ossea sono strettamente associati con cambiamenti nella massa muscolare; è stata osservata una correlazione positiva tra i due tessuti: ad un aumento della massa muscolare corrisponde un aumento della BMD e viceversa. Tuttavia non è ancora chiaro se i pazienti iniziano il loro declino come sarcopenici o osteopenici.

I fattori di rischio in comune non sono gli unici meccanismi che spiegano la simultanea perdita di osso e muscolo. Recenti studi suggeriscono un "cross-talk" tra i due tessuti, in cui il tessuto grasso riveste un ruolo fondamentale. Uno dei pathway di interazione ipotizzati è quello che include l'osteocalcina, un marker proteico di

formazione ossea di derivazione osteoblastica, che stimola la proliferazione delle cellule beta e la secrezione di insulina ed agisce direttamente sul muscolo, con un effetto sulla forza muscolare. Un altro meccanismo intrinseco che può collegare osso e muscoli è la secrezione di VEGF (vascular endothelial growth factor) da parte delle cellule mesenchimali stromali del midollo osseo, che stimola la proliferazione dei mioblasti. Il muscolo a sua volta rilascia diverse molecole endocrine che agiscono sull'osso: IGF-1, osteoglicina, irisina, osteonectina, fibroblast growth factor-2, IL-6, IL-15 e miostatina, figura 16.

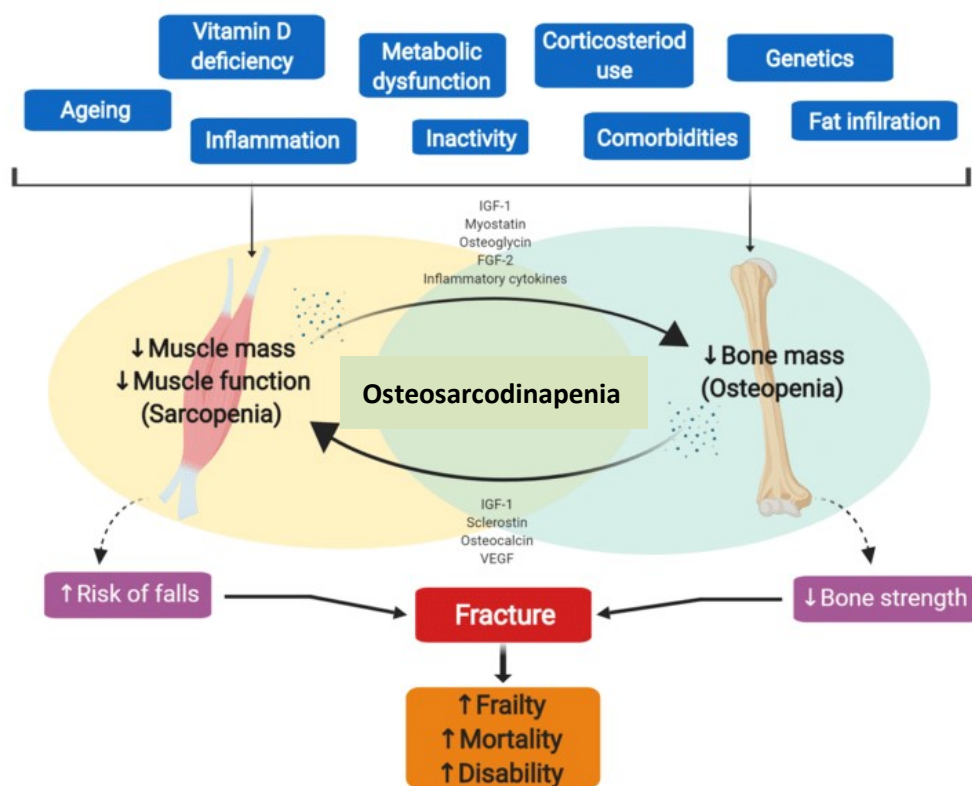


Fig.16 Osteosarcodinapenia: fisiopatologia ed outcomes.

6.4 Interventi farmacologici e non farmacologici

Oltre ai già citati interventi non farmacologici per le singole patologie (adeguato apporto di calcio, Vitamina D, regolare esercizio fisico), si stanno prospettando delle potenziali terapie per l'osteosarcopenia, che costituiscono un nuovo filone di ricerca. Considerata l'interconnessione tra ossa e muscoli, sono stati proposti obiettivi di trattamento comuni ad entrambi; tuttavia, ad oggi, vi è una mancanza di dati

provenienti da studi controllati randomizzati che abbiano esaminato un obiettivo farmacologico comune.

I processi fisiopatologici condivisi suggeriscono che le possibili strategie terapeutiche possono includere targets diretti sia su osso che su muscolo, come IGF-1, androgeni, SARMs (selective androgen receptor modulators), vitamina D oppure targets coinvolti nel cross-talk tra i due sistemi, ad esempio inibitori del segnale dell'activina, anticorpi neutralizzanti la miostatina, derivati ricombinanti della folli statina, recettori solubili dell'activina o della miostatina. Un'altra novità terapeutica è rappresentata dalla prevenzione dell'infiltrazione di grasso, che è un aspetto osservato sia nell'osteoporosi che nella sarcopenia; una riduzione dell'infiltrazione nel midollo osseo e nelle fibre muscolari, lascia presumere un effetto positivo a livello quantitativo e funzionale sia su osso sia su muscolo. Nonostante ciò sia stato apprezzato in studi condotti separatamente sui due sistemi, non è ancora disponibile uno studio che valuti l'effetto combinato su entrambi. ¹²⁰

Denosumab. Oltre l'appurato effetto sul miglioramento della BMD a livello vertebrale, femorale e radiale, è stata proposta un'azione a livello muscolare. I risultati dello studio **FREEDOM** (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 months) hanno indicato una riduzione del rischio di fratture vertebrali e non vertebrali a 36 mesi. Inoltre è stato osservato che il gruppo trattato con Denosumab sperimentava un numero minore di cadute (4,5%) rispetto al gruppo non trattato (5,7%). Un recente studio condotto dal gruppo di Ginevra di Ferrari⁸², su donne con osteoporosi postmenopausale ha mostrato sui pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale, in associazione al suo effetto antirassorbitivo, un incremento sulla forza muscolare e della sensibilità insulinica. Il Denosumab potrebbe quindi costituire un potenziale approccio all'osteosarcopenia, anche se sono necessari ulteriori studi per investigare il diretto effetto sulla massa e sulla funzione muscolare.

Testosterone e SARMs. Il testosterone esercita un effetto sia sull'osso, incrementando la mineralizzazione e la resistenza ossea, sia sul muscolo, potenziando la massa e la forza muscolare. Nonostante l'effetto duale non sia stato testato in un singolo studio, è suggerito un effetto "anti-osteosarcopenico" tenendo

conto dei risultati provenienti dai trials condotti separatamente su osso e muscolo. Al momento sono in corso due studi “The Testosterone Trial in Older Men” e il “T4DM”, che potranno chiarire il ruolo del testosterone nel management dell’osteosarcopenia.

A causa della preoccupazioni relative agli effetti collaterali del testosterone, sono avanzati studi riguardo i SARMs (Selective Androgen Receptor Modulator). Tali lavori si sono rivolti in particolare alla sarcopenia: LDG.4033 e BMS-564929 sono in fase I di trial, enobasarm in fase II di trials, anche se al momento non sembrano mostrare un effetto maggiore rispetto al testosterone.

GH e IGF-1. L’invecchiamento è associato con una decrescita dei livelli di GH e IGF-1. L’efficacia del GH sull’osteoporosi è stata studiata in diversi studi randomizzati; una recente meta-analisi ha suggerito che potrebbe avere un ruolo nella prevenzione delle fratture nell’osteoporosi postmenopausale, anche se non ha dimostrato un effetto positivo sulla BMD. Ridotti livelli di GH si associano a una ridotta massa magra ed un aumento del grasso adiposo, tuttavia non è mai stato accertato un consistente effetto positivo sulla massa e sulla forza muscolare. Inoltre esistono diversi effetti collaterali da considerare, tra cui la sindrome del tunnel carpale, la ginecomastia, l’iperglicemia e il dolore articolare e muscolare.

Anticorpi anti-miostatina. La miostatina è prodotta dal muscolo scheletrico con effetto inibitorio sulla crescita muscolare; un deficit di miostatina induce un’ipertrofia muscolare. Dati derivanti da studi condotti sugli animali, indicano che gli anticorpi anti-miostatina in combinazione con esercizi di resistenza producono un miglioramento sulla massa e sulla forze muscolare, oltre che sulla massa ossea. In fase II di trials su pazienti anziani con storia di caduta, gli anticorpi anti-miostatina hanno potenziato la massa muscolare e moderatamente la forza muscolare.

7 IL Modello Ortogeriatrico

7.1 Il paziente ortogeriatrico

Nei Paesi occidentali la popolazione anziana è in costante aumento, in particolare per quanto riguarda i cosiddetti “**grandi anziani**” (età>80-85 anni).

In questi soggetti le fratture di femore rappresentano una delle cause più frequenti di ospedalizzazione, perdita di autonomia e mortalità a breve termine.

Questo tipo di frattura e più in generale le fratture dell’anziano, sono strettamente correlate alla fragilità, cioè alla ridotta capacità di reagire di fronte ad eventi acuti per una ridotta riserva funzionale, dovuta a problematiche di varia natura (sanitaria, sociale, economica, ecc...).

Il rischio di frattura di femore raddoppia ogni decade dopo i 50 anni e nel 95% dei casi tale evento riguarda soggetti in età geriatrica (>65 anni).

Per questi motivi, a partire dagli anni '80, hanno iniziato ad affermarsi esperienze di gestione interdisciplinare dei pazienti con frattura di femore, in particolare tra geriatri ed ortopedici, da cui il nome di **Ortogeriatricia**, con lo scopo di ridurre al minimo le complicanze legate all’evento, la permanenza in ospedale, le morbidità, la mortalità a breve e lungo termine, il numero delle ri-ospedalizzazioni ed i costi legati alla degenza e alla riabilitazione.

Numerosi studi di co-management ortogeriatrico hanno dimostrato una superiorità rispetto alla singola gestione del paziente fratturato in termini di migliore recupero funzionale, minore durata della degenza, riduzione delle complicanze post-operatorie, soprattutto nei pazienti affetti da decadimento cognitivo.

La frattura del femore nel panorama geriatrico rappresenta ancora un evento devastante, che spesso conduce a disabilità e morte.

I dati epidemiologici stimano la mortalità ad un anno dalla frattura sino al 30%, ed un mancato recupero dei livelli di autonomia pre-frattura nel 29-50% dei pazienti. Gli anziani che sopravvivono dopo la frattura del femore mostrano ridotte capacità motorie e disabilità permanenti a cui consegue una maggiore dipendenza e un peggioramento della qualità della vita.

L'incidenza della frattura del femore aumenta esponenzialmente con l'avanzare dell'età. Dall'87% al 96% dei casi la frattura del femore si verifica in soggetti over 65

anni. Il **rischio di frattura di femore** è aumentato di dieci volte nei soggetti sopra 85 anni rispetto a quelli di età compresa tra 65 e 70 anni. A causa del progressivo invecchiamento della popolazione, è stato ipotizzato un incremento drammatico e inesorabile dell'incidenza di fratture di femore: da 1,6 milioni nel 2000 fino a 6,3 milioni nel 2050. Tuttavia, nonostante il dato incontrovertibile dell'invecchiamento, in alcuni paesi del mondo (come USA, Canada, Danimarca, Spagna e Germania) si è assistito ad un'inversione di tendenza e una riduzione progressiva del numero di tali fratture. ¹²¹

I pazienti anziani con frattura di femore sono una popolazione eterogenea. Uno studio condotto in Norvegia in un'Unità Ortogeriatrica, si è posto l'obiettivo di caratterizzare i pazienti, individuando tre gruppi eterogenei: circa il 15% erano anziani *fit*, totalmente indipendenti e con un basso livello di comorbidità, mentre il 25% dei pazienti provenivano da una lungodegenza, già antecedentemente compromessi dal punto di vista clinico e motorio in modo severo (allettati o in carrozzina). L'ampia maggioranza erano pazienti in grado di camminare prima dell'insorgenza della frattura, ma con un certo grado di dipendenza nelle attività di base o più complesse della vita quotidiana; il fenotipo clinico appartenente a tale gruppo si può sintetizzare in quello di una paziente grande anziana caratterizzata da un livello moderato di comorbidità e malnutrizione. ¹²²

L'interesse nel definire il profilo del paziente fratturato deriva dall'associazione ormai nota tra lo stato premorboso e gli outcomes. Il Geriatra tramite la valutazione multidimensionale deve esplorare diversi domini (funzionale, motorio, cognitivo), che possono essere indicativi del recupero motorio atteso. Uno studio condotto da Pioli nel 2016 ha dimostrato che i pazienti con limitazione motoria antecedente alla frattura avevano un maggiore tasso di mortalità ad un anno rispetto a quelli indipendenti outdoors; lo stato funzionale premorboso si è dimostrato essere il più potente fattore predittivo di recupero, indipendentemente dalla presenza di deterioramento cognitivo: anche solo un minimo impatto funzionale strumentale, come una mancata IADL, può inficiare la riacquisizione del proprio stato, in quanto indicatore di un'iniziale stato di fragilità.

Rimane ad oggi ancora oggetto di discussione il tema del recupero nei pazienti affetti da demenza: è sicuramente condiviso il fatto che essi possano trarre beneficio

se avviati al trattamento riabilitativo, e solo un disturbo neurocognitivo di grado severo o un protratto delirium postoperatorio possano influenzare negativamente qualsiasi approccio fisioterapico. Dunque all'interno delle Unità Ortogeriatriche deve essere promossa la mobilitazione precoce con avvio a deambulazione per tutti i pazienti, possibilmente attuando degli interventi personalizzati, per massimizzare le possibilità di recupero.¹²³

7.2 Il percorso ortogeriatrico e il fracture liaison service

Il paziente anziano con frattura di femore è un soggetto altamente complesso, tale da necessitare una gestione specialistica sia pre- che post- operatoria: su questo bisogno di cure si fonda il concetto di Ortogeriatrica, che accompagna il paziente dall'evento acuto sino alla prevenzione secondaria.

Un numero significativo di pazienti presentano già all'ingresso alcune alterazioni cliniche o laboratoristiche; la maggior parte di queste sono facilmente risolvibili e non controindicano né ritardano l'intervento, che da protocolli condivisi a livello multidisciplinare (Anestesisti, Ortopedici, Geriatri) è raccomandato entro le prime 24-48 ore. In una quota inferiore al 5% dei pazienti la situazione clinica non migliora entro i primi due giorni di degenza, nonostante un adeguato intervento terapeutico, costituendo motivo di ritardo del "time to surgery", parametro che ad oggi si considera incisivo sul recupero atteso.¹²⁴

Le complicanze mediche sono molto comuni nel post-operatorio e possono condizionare significativamente gli outcomes, aumentando il tempo di degenza, ritardando la riabilitazione ed influenzando la ripresa a lungo termine. Circa il 50% dei pazienti richiedono un intervento farmacologico dovuto a condizioni cliniche insorte nei primi giorni post-operatori. Le più frequenti complicanze sono il delirium e le infezioni delle vie urinarie, che si verificano rispettivamente in un terzo e in un quarto dei pazienti, mentre la causa predominante di mortalità intra-ospedaliera sono la sepsi e patologie cardiologiche.

I pazienti con lo stato pre-fratturativo di comorbidità e disabilità più alti sono quelli più a rischio per lo sviluppo di complicanze postoperatorie. Spesso si riscontrano complicanze cliniche derivanti dallo scompenso di una disfunzione d'organo preesistente: un'anamnesi positiva per cardiopatie e aterosclerosi costituisce il più

importante fattore di rischio per nuovi eventi cardiaci; le polmoniti si verificano in circa il 9-10% dei pazienti e sono più frequenti nei soggetti con patologie respiratorie croniche; la diagnosi di insufficienza renale acuta si realizza nel 15% dei pazienti nel post-operatorio e si correla con la funzionalità renale antecedente. In questo senso la frattura di femore nell'anziano si può raffigurare come la punta di un'iceberg: rende evidenti sintomi precedentemente misconosciuti o presenti a livello subclinico in una condizione di labile compenso, improvvisamente sovvertita dall'evento fratturativo; spesso pregiudica una discesa nella funzionalità globale premorbosa.

I pazienti fratturati sono inoltre da considerare vulnerabili con rischio di nuovi eventi acuti o riacutizzazione di condizioni croniche sino a diversi mesi dopo la dimissione; circa il 30% riaccendono all'ospedale entro un anno, l'8-10% entro un mese. Le diagnosi più frequenti sono polmoniti, infezioni, insufficienza cardiaca, insufficienza renale.

Considerando l'elevata comorbidità e vulnerabilità preesistente, combinate con l'evento acuto, le procedure chirurgiche e le potenziali complicanze, i soggetti anziani presentano una notevole complessità, rappresentando una sfida sia per l'Ortopedico che per il Geriatra; diventa fondamentale un approccio multidisciplinare, che includa competenze geriatriche insieme ad un team coordinato, che condivida obiettivi e protocolli. L'esperienza geriatrica, di cui i pazienti con frattura da fragilità necessitano, prevede un approccio globale alla persona, ampie competenze cliniche, valutazione dei problemi socio-assistenziali e familiarità con le maggiori sindromi geriatriche.

Sono stati condotti numerosi studi sui diversi programmi attuati in vari Paesi e tutti concludono che il modello semplice di un "Consulente Geriatrico", caratterizzato dal raffronto di uno specialista con lo staff ortopedico, abbia fallito nel dimostrare un reale beneficio sulla mortalità e il recupero funzionale. Al contrario, modelli più complessi, caratterizzati da un approccio multidisciplinare basato su un co-management dei pazienti, hanno mostrato, sia in studi controllo randomizzati che in studi osservazionali, una riduzione delle complicanze mediche acute, della mortalità, dei costi (soprattutto tramite riduzione dei tempi di degenza) e degli accessi ospedalieri nel primo mese, se paragonati al modello tradizionale o di

consulenza semplice. Il servizio ortogeriatrico sviluppato presso la Mayo Clinic di Rochester ad oggi rappresenta il modello di riferimento basato sulla gestione integrata dei pazienti da parte dell'Ortopedico e del Geriatra, ed è stato adottato in molti ospedali negli Stati Uniti e in Europa, Italia compresa.¹²⁵

Il ruolo dell'Ortogeriatra non si conclude alla dimissione dal reparto ortopedico, ma deve proseguire attivamente nella prevenzione secondaria. Una frattura da fragilità è il più forte fattore di rischio per una frattura successiva: una frattura di femore aumenta il rischio di frattura controlaterale di 3,7 volte, inoltre, la seconda frattura ha una mortalità più alta del 50% rispetto all'evento indice. Perciò strategie di prevenzione secondaria sono essenziali per ridurre la morbidità e la mortalità dopo la frattura di femore e sono uno dei principali obiettivi delle cure ortogeriatriche.

I **"Fracture Liaison Service"** (FLS) sono il modello di riferimento per il management del paziente anziano dopo una frattura da fragilità; rappresentano il punto di contatto tra ospedale e territorio, sequenziale in termini di intervento e sinergico all'attività delle Unità Ortogeriatriche.¹²⁶

Essi sono nati in Scozia più di dieci anni fa, come risposta ai problemi connessi con l'inadeguata presa in carico e l'insufficiente trattamento dei pazienti dopo la prima frattura di femore. I principi fondamentali che caratterizzano il funzionamento dei FLS possono essere riassunti nei seguenti punti:

- **strategie di "case-findings"** volte all'identificazione precoce (quando possibile durante la fase ospedaliera) dei soggetti con frattura osteoporotica e pertanto a elevato rischio di successiva frattura da fragilità da avviare a un percorso diagnostico-terapeutico dedicato;
- **interazione, collaborazione e coordinamento** delle principali figure sanitarie coinvolte nel management e nell'assistenza del paziente con frattura da fragilità;
- **valutazione clinica** basata sulle evidenze finalizzata alla stratificazione del rischio di frattura e di caduta;
- **valutazione, identificazione e management** di possibili ed eventuali comorbidità sottostanti (es., osteoporosi secondaria quale causa di fragilità scheletrica, rischio di caduta correlato all'uso di determinati farmaci);

- **definizione del percorso** di cura individualizzato più appropriato per il singolo paziente;
- **avvio di una terapia** farmacologica e non farmacologica, basate sulle evidenze scientifiche;
- **monitoraggio** a lungo termine finalizzato al miglioramento di aderenza e al monitoraggio clinico.

Numerosi lavori scientifici pubblicati negli ultimi cinque anni hanno confermato l'efficacia di questo modello di management nel migliorare numerosi outcomes clinici e non solo. Sulla base dei dati riportati in letteratura i principali benefici prodotti dall'implementazione del FLS nei pazienti anziani fratturati sono: significativa riduzione di nuove fratture non-vertebrali (incluse le fratture di femore) da fragilità nei pazienti afferenti al FLS, con una riduzione del rischio relativo di nuova frattura variabile, e compresa tra il 56% ed il 65%; significativa riduzione della mortalità a due anni (fino al 35%) nei pazienti fratturati di femore arruolati, non correlata unicamente alla riduzione dell'incidenza di nuove fratture da fragilità; significativa riduzione dei costi correlati alle nuove fratture. ^{127,128}

In questo scenario è nato il progetto **LICOS** (Liguria Contro Osteoporosi): nel gennaio 2018 l'Area Metropolitana di Genova, facente capo all'Azienda Sanitaria Locale 3 (ASL3) Genovese, ha avviato un percorso diagnostico-terapeutico FLS per i pazienti fratturati afferenti a tre delle quattro Ortopedie-Traumatologie/Ortogeriatriche presenti sul territorio metropolitano.

In linea con quanto suggerito dalle Linee Guida Internazionali (IOF, a; IOF, b), il percorso è stato ideato ispirandosi alle caratteristiche generali dei FLS descritte precedentemente, ed è stato adattato alle caratteristiche strutturali e funzionali della ASL3 Genovese.

Il percorso coinvolge i pazienti ricoverati presso tre Ortopedie-Traumatologie/Ortogeriatriche (Voltri, Villa Scassi, San Martino) e quelli ricoverati presso la Reumatologia Riabilitativa "La Colletta". I pazienti possono essere presi in carico dal FLS sia direttamente nel corso del ricovero (alla dimissione) dallo specialista Ortopedico o Ortogeriatra (FLS a conduzione Ortopedica o Ortogeriatrica), sia successivamente nella fase post-acuta riabilitativa dal Reumatologo (FLS a conduzione Reumatologica presso "La Colletta"). ¹²⁹

8 Osteosarcodinapenia in età geriatrica: il nostro studio osservazionale

8.1 Scopo del lavoro

L'obiettivo del nostro lavoro è stato di analizzare i criteri diagnostici per definire la osteosarcodinapenia, basandoci su quelli che la letteratura ha indicato come possibili markers: la presenza di disturbi dell'equilibrio e della marcia, la sarcopenia, la ridotta tolleranza allo sforzo, le modificazioni della composizione corporea e dell'aspetto quantitativo e qualitativo del tessuto osseo (perdita di peso, sarcopenia, malnutrizione). I criteri sono stati validati da una serie di studi che hanno dimostrato l'associazione di queste caratteristiche con l'aumento di rischio di istituzionalizzazione e di morte, nonché con l'insorgenza di sindromi geriatriche (disabilità, stato cognitivo, cadute, incontinenza urinaria, malnutrizione).

Identificare e comprendere il ruolo della fragilità come condizione che modula la qualità e la durata della vita dell'anziano ha costituito un'importante punto di partenza; in quest'ottica, infatti, essa diviene target d'interventi mirati sul piano clinico, chirurgico, psicologico e sociale per ridurre il rischio di eventi negativi.

Riconoscere quindi le caratteristiche biologiche della osteosarcodinapenia età-correlata e comprendere le sue determinanti fisiopatologiche sono stati al centro della nostra ricerca gerontologica nel corso dei 3 anni di studio. In particolare la ricerca si è concentrata sull'identificazione di marcatori biologici che permettano uno screening della fragilità in fase precoce quando le possibilità di prevenzione e di intervento hanno maggiore probabilità di successo.

Come già indicato dalla letteratura l'attenzione verte principalmente sui problemi fisici indotti dalla fragilità:

- ✓ **riduzione del patrimonio minerale osseo quantitativo** (Valutazione della BMD [Bone Mineral Density] tramite metodica DXA [Dual X-ray Absorptiometry] e qualitativo (valutabile mediante metodica TBS [Trabecular Bone Score]);
- ✓ **disabilità**; aumentata vulnerabilità clinica

- ✓ **elevato rischio di deterioramento muscolo-scheletrico** (stato di malattia osteoporotica; stato sarcopenico valutabile con metodica Total Body Scan iDXA for Metabolic Health).
- ✓ **Riduzione del grado di stato funzionale** sulla base della CGA (Comprehensive Geriatric Assessment) ossia la metodologia della Valutazione Multidimensionale (VMD) è considerata un valido strumento della medicina geriatrica che lo ha elaborato e validato; esso non si limita al solo momento valutativo-diagnostico ma dal punto di vista operativo si estende anche alla gestione del paziente. Essendo l'interdisciplinarietà l'elemento caratterizzante la VMD, risulta un valido strumento di indagine nei confronti dell'anziano fragile.

Risulta quindi evidente che l'elemento essenziale è la multidimensionalità che la valutazione clinica deve avere.

In tal contesto lo studio prefigge un punto di arrivo essenziale, ovvero valutare l'efficacia dell'approccio ortogeriatrico sui pazienti con frattura prossimale di femore, in particolare confrontando i gruppi di pazienti con differente terapia osteometabolica impostata alla dimissione (Alendronato e Denosumab), in termini di parametri osteometabolici (valori densitometrici standard e TBS) e parametri muscolari (massa magra, Hand Grip e RSMI).

8.2 Materiali e Metodi

Abbiamo eseguito uno studio osservazionale che ha coinvolto **616** pazienti consecutivi afferenti presso la U.O. Ortopedia e Traumatologia d'Urgenza del Policlinico San Martino di Genova nel periodo compreso tra il 6 Febbraio 2017 e il 7 Settembre 2020. Presso questo reparto dal 2015 è in atto un servizio di Consulenza Ortogeriatrica quotidiano , dedicata ai pazienti anziani con diagnosi di frattura prossimale di femore, i quali vengono seguiti clinicamente durante il ricovero e si offre loro un programma di controllo ambulatoriale in post-dimissione.

Abbiamo considerato come **Criteri di Inclusione** allo studio:

- Capacità e volontà di fornire il consenso informato e scritto per il trattamento dei dati sensibili personali,
- Donne e Uomini di Età compresa tra i 65 e i 90 anni ,

-Valore di Punteggio MMSE >26,
-capacità di deambulare per 20 metri per 5', senza farmaci assunti precedentemente al test,

-Pazienti con supplementazione di Vit D e Calcio,

-Pazienti con supplementazione nutrizionale,

Non sono stati ammessi allo studio i pazienti aventi i seguenti **criteri di Esclusione**:

- Pazienti con invalidità totale e non assistiti,

- Pazienti con BMI> 40,

-Pazienti con più di n° 3 fratture pregresse,

- fratture patologiche o fratture distali del femore, pazienti senza concessione del carico nel post-operatorio.

Il gruppo di partenza è caratterizzato dalla presenza di grandi anziani, con prevalenza del sesso femminile, parziale compromissione dello stato funzionale (Barthel index $72,3 \pm 26,6$ - ADL $4,2 \pm 2,0$ - IADL $3,3 \pm 3,1$), moderatamente comorbidi (CIRS comorbidity $4,6 \pm 1,9$ - CIRS severity $2,0 \pm 0,4$) (figura 17) e con livello di sarcopenia probabile (Hand Grip Women $11,7 \pm 5,6$ – Men $18,5 \pm 8,9$).

ATTIVITÀ	Punteggio Ing.	Punteggio Dim.
Alimentazione 0= incapace 5= necessita di assistenza, ad es. per tagliare il cibo 10= indipendente		
Fare il bagno 0= dipendente 5= indipendente		
Igiene personale 0= necessita di aiuto 5= si lava la faccia, si pettina, si lava i denti, si rade (inserisce la spina se usa il rasoio) 10= indipendente, si lava le scarpe, usa la cerniera lampo, bottoni		
Vestirsi 0= incapace 5= necessita di aiuto ma compie almeno metà del compito in tempo ragionevole 10= indipendente, si lega le scarpe, usa la cerniera lampo, bottoni		
Controllo del retto 0= incontinenza 5= occasionali incidenti o necessità di aiuto 10= continente		
Controllo della vescica 0= incontinenza 5= occasionali incidenti o necessità di aiuto 10= continente		
Trasferimenti nel bagno 0= dipendente 5= necessita di qualche aiuto per l'equilibrio, vestirsi/vestirsi o usare carta igienica 10= indipendente con l'uso del bagno o della padella		
Trasferimenti sedia/letto 0= incapace, non equilibrio da seduto 5= in grado di sedersi, ma necessita della max assistenza per trasferirsi 10= minima assistenza e supervisione 15= indipendente		
Deambulazione 0= incapace 5= indipendente con la carrozzina per > 45 m 10= necessita di aiuto di una persona per > 45 m 15= indipendente per più di 45 m, può usare ausili (es. bastone) ad eccezione del giletto		
Salire le scale 0= incapace 5= necessita di aiuto o supervisione 10= indipendente, può usare ausili		
TOTALE (0 – 100)		

La Modified Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

N.	Sistemi organici	Valutazione
1	Cardiaco (solamente il cuore)	0 1 2 3 4
2	Iperensione arteriosa (valutazione basata sulla gravità; le lesioni agli organi sono valutate separatamente)	0 1 2 3 4
3	Vascolare (sangue, vasi sanguigni e cellule ematiche, midollo osseo, milza, gangli)	0 1 2 3 4
4	Apparato respiratorio (polmoni, bronchi, trachea al di sotto della laringe)	0 1 2 3 4
5	Occhi, orecchie, naso, faringe, laringe	0 1 2 3 4
6	Apparato gastro-intestinale superiore (esofago, stomaco e duodeno; pancreas; escluso diabete)	0 1 2 3 4
7	Apparato gastro-intestinale inferiore (intestino, ernie)	0 1 2 3 4
8	Epatico (fegato e dotti biliari)	0 1 2 3 4
9	Renale (solamente i reni)	0 1 2 3 4
10	Apparato genito-urinario (ureteri, vescica, uretra, prostata, apparato genitale)	0 1 2 3 4
11	Sistema muscolo-scheletrico e cute (muscoli, scheletro, tegumenti)	0 1 2 3 4
12	Sistema nervoso centrale e periferico (cervello, midollo spinale, nervi; esclusa demenza)	0 1 2 3 4
13	Sistema endocrino-metabolico (compresi diabete, tiroide; mammella; infezioni sistemiche; intossicazioni)	0 1 2 3 4
14	Disturbi psichiatrici/comportamentali (compresi demenza, depressione, ansia, agitazione/delirio; psicosi)	0 1 2 3 4

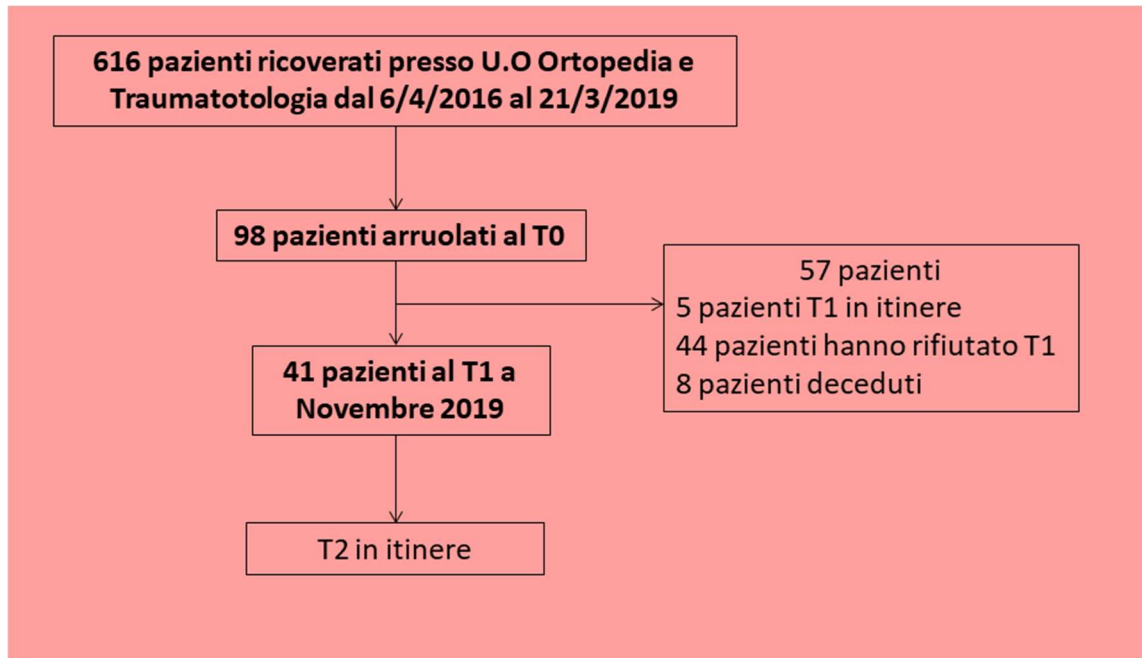
Fig.17 Barthel index e CIRS

Caratteristiche dei pazienti al T0	
Caratteristiche (media \pm DS o N°/%)	Pazienti con HF (n°=616)
Età media ,anni \pm DS	86,0 \pm 6,05
Sesso Femminile (%)	488 (79%)
Frattura collo del Femore (%)	52,4%
Tempo di “weight-bearing”, giorni \pm DS	3,2 \pm 2,3
Hand-grip strength, Kg \pm DS Donne	11,7 \pm 5,6
Hand-grip strength, Kg \pm SD Uomini	18,5 \pm 8,9
Barthel Index, score \pm DS	72,3 \pm 26,6
ADL, n° \pm DS	4,2 \pm 2,0
IADL, n° \pm SD	3,3 \pm 3,1
SF-MNA, score \pm DS	9,1 \pm 3,0
CIRS comorbidità, score \pm DS	4,6 \pm 1,9
CIRS severità, score \pm DS	2,0 \pm 0,4
Farmaci, n° \pm DS	5,4 \pm 3,2
SPMSQ, score \pm DS	4,1 \pm 3,3
Demenza (%)	253 (41%)
25-OHD, media ng/ml \pm DS	13,5 \pm 11,6
PTH ng/l, media \pm DS	54,2 \pm 53,1

Abbiamo dunque selezionato **98** pazienti con frattura prossimale di femore da fragilità, che hanno accettato di aderire al monitoraggio ambulatoriale.

Il nostro studio si è composto di tre fasi: la prima detta “*tempo zero*”, effettuata durante la degenza; la seconda detta “*tempo uno*”, come controllo ad 1 anno,

terminato entro Novembre-Dicembre 2019 da **41** pazienti; la terza detta “*tempo due*”, come controllo a 2 anni dalla frattura, in itinere.



Flowchart dello studio

LE FASI DELLO STUDIO



Tempo zero.

All'ingresso in reparto i pazienti sono stati sottoposti a:

- **Valutazione Multidimensionale Geriatrica**, finalizzata ad ottenere una “fotografia” sullo stato premorbo del paziente. Questa comprende dati anamnestici socio-assistenziali (provenienza, presenza di un caregiver ed eventuale assistenza), scale funzionali (ADL, IADL, Barthel), scala di comorbidità (CIRS con parametro di severità e comorbidità), una valutazione cognitiva di screening tramite Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) e di possibile delirium (4-AT). Tramite colloquio con il caregiver sono state ottenuti dati in riferimento al numero di cadute verificatesi nell'ultimo anno, utilizzo di ausili per la deambulazione, pregressa terapia osteometabolica.
- **Prelievo ematico per profilo osteometabolico** (25-OH-Vitamina D, PTH, calcemia, albumina), con successiva correzione dell'eventuale ipovitaminosi D (in terza giornata post-operatoria dose di carico di Colecalciferolo 300000 UI o 600000 UI, seguita da dose di mantenimento con Colecalciferolo 25000 UI ogni due settimane) ed avvio di terapia antirassorbitiva, come indicato dalla nota 79 (Alendronato 70 mg una compressa a settimana oppure Denosumab 60 mg una fiala sottocute ogni sei mesi).

Dopo la stabilizzazione chirurgica del sito di frattura, sono state registrati i dati relativi al tipo di frattura dell'anca (mediale/laterale), tipo di intervento chirurgico (impianto di endoprotesi o sintesi tramite chiodo endovis) e il tempo di attesa chirurgico.

A partire dalla prima giornata post-operatoria avvio alla riabilitazione ed individuazione dell'intervento riabilitativo più idoneo alle caratteristiche del paziente, emerse tramite la valutazione multidimensionale geriatrica. Il percorso riabilitativo successivo alla dimissione viene condiviso con il paziente ed il caregiver e si può attuare secondo tre possibilità: fisioterapia domiciliare (tramite professionista ASL con numero variabile di accessi settimanali, secondo le esigenze riabilitative), riabilitazione estensiva (presso RSA di prima fascia sul territorio cittadino),

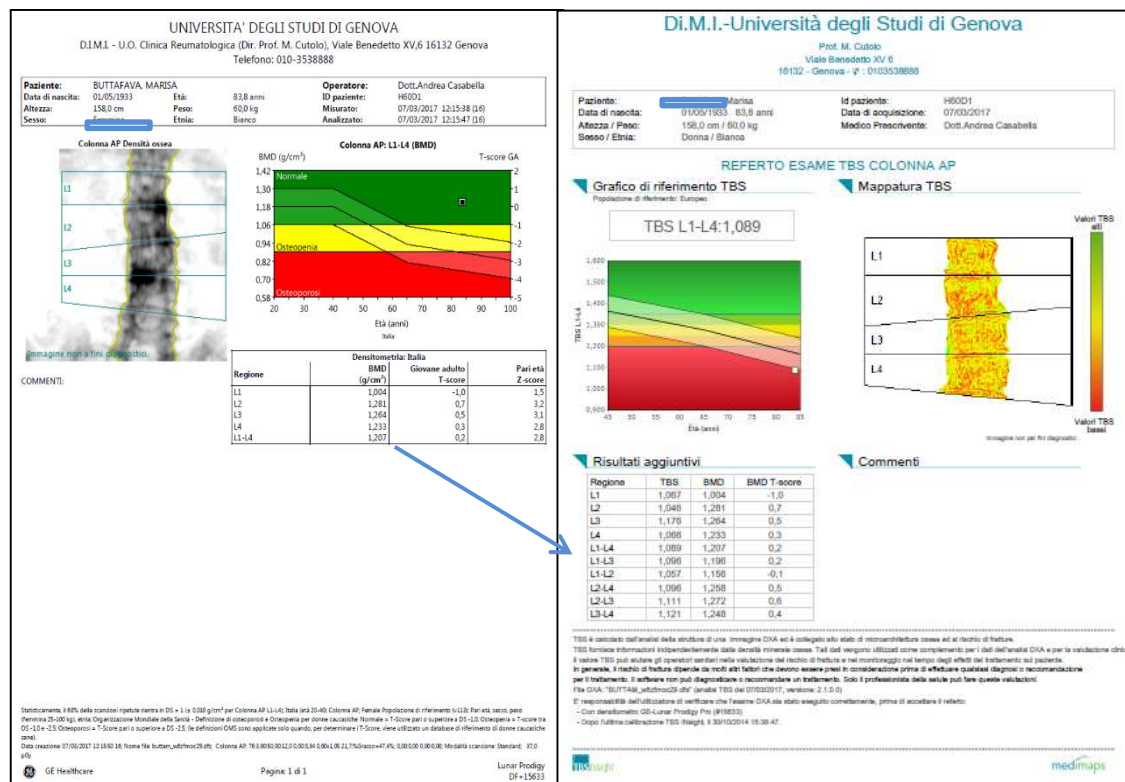
riabilitazione intensiva (presso reparti riabilitativi fisiatrici, Istituto ISPRI e Maragliano).

Tra la settima e la decima giornata post-operatoria i pazienti hanno effettuato **Hand Grip tramite dinamometro** e **Densitometria Ossea con studio TBS e della composizione corporea**, secondo la mia esecuzione presso DIMI Policlinico San Martino. L'apparecchio utilizzato è un Densitometro a raggi X su piattaforma encore, "DXA Lunar Prodigy Scan Advance (Ge Medical)". Tramite esso è stato possibile ottenere un'analisi sia quantitativa del patrimonio minerale osseo, tramite analisi della BMD tradizionale, sia qualitativa, tramite analisi del **TBS**.

Sviluppato da un team multidisciplinare di ricerca e sviluppo Med-Imaps Platform guidata dal Professor Hans Didier, l'algoritmo del TBS iNsight applica un metodo usato in geofisica per analizzare la microarchitettura dell'osso trabecolare. Dall'immagine DEXA prodotta da un densitometro osseo GE Lunar, senza ulteriori acquisizioni, l'algoritmo brevettato del TBS iNsight ri-analizza la dinamica spaziale delle variazioni dell'intensità dei pixel, permettendo una valutazione della microarchitettura dell'osso, creando una vera e propria mappatura grafica della struttura trabecolare ossea dei corpi vertebrali da L1 a L4. Il TBS non è una misura fisica diretta della microarchitettura ossea ma piuttosto un punteggio complessivo calcolato dalla proiezione della struttura tridimensionale dell'osso su un piano bidimensionale.

I principi alla base del TBS sono i seguenti: una microstruttura trabecolare densa proiettata su un piano genera un'immagine contenente un gran numero di variazioni di pixel di piccola ampiezza; viceversa una proiezione bidimensionale di una struttura trabecolare porosa produce un'immagine con basso numero di variazione di pixel ma di ampiezza elevata. Dunque, quanto maggiormente è conservata l'integrità trabecolare le variazioni dei livelli di grigio saranno numericamente molte e di lieve entità. Viceversa laddove l'integrità strutturale è compromessa le variazioni dei livelli di grigio saranno numericamente poche e di grande intensità.

Fig.18 Referto Densitometria ossea vertebrale e TBS: due esami a confronto.



Molte volte l'osteoporosi è idiopatica, ma ci sono una serie di cause specifiche di fragilità ossea, che la conducono in osteoporosi secondaria. Il TBS in questi casi potrebbe fornire importanti informazioni riguardo alla salute dell'osso non prevedibili e affidabili dal dato solo densitometrico, la BMD.

Il nostro punto di partenza si riferisce al collegamento che vi è tra il TBS e una più comune patologie che grava sulla colonna di questo tipo di pazienti, che si identifica nell'osteoartrite (Figura 18).

È identificata da insufficienza dell'articolazione sinoviale tra cui la perdita della cartilagine articolare, formazione di osteofiti, danno meniscale, lassità legamentosa e cambiamenti dell'osso subcondrale. OA e l'osteoporosi sono i due disturbi scheletrici più comuni associati con l'invecchiamento. Tuttavia, qualsiasi relazione tra queste condizioni rimane controversa.

Diversi studi trasversali hanno indicato che l'OA della colonna è associata ad alta BMD.

Circa il 30% degli individui oltre 65 anni rilevano evidenza radiografica per OA;

questa patologia si candida al 6° posto come leader invalidante per anni di disabilità causati sul paziente. Come noto vi è un alto valore associativo tra l'OA , il rischio di frattura da fragilità sulla colonna e l'età avanzata. Il rischio residuo di fratture da fragilità durante la vita è di circa il 30% negli uomini e 44% nelle donne di età compresa tra 60 anni e oltre .

Nonostante queste due condizioni siano evidenti, la loro associazione non è stata ancora correttamente documentata.

Successivamente si è quindi ipotizzato che l'OA fosse un fattore protettivo contro la frattura da fragilità, ma dalla letteratura non si ha alcun riscontro positivo al riguardo. Da qui nasce il fattore determinante nell'uso del TBS in questo studio; laddove infatti nel paziente anziano, vi fosse un riscontro di falso positivo all'analisi della BMD con DXA ,influenzata dall'addensamento osteofitico da osteoartrosi dei corpi vertebrali, l'analisi della trabecolatura ci ha permesso un'osservazione più completa ed obiettiva sull'effettivo rischio fratturativo del paziente considerando anche l'aspetto qualitativo dell'osso e non solo il quantitativo.

Inoltre, grazie all'applicazione di un particolare software in aggiunta al “DXA Lunar Prodigy Scan Advance”, sfruttando l'emissione del doppio fascio di raggi x è stato possibile misurare in modo preciso la **composizione corporea** comunemente detta analisi del “**Whole body**”: massa grassa, la massa magra (muscoli, organi e liquidi) e la massa ossea di tutto il corpo e contemporaneamente di alcune aree anatomiche con le relative percentuali tessutali ed espressione delle concentrazioni tessutali in gr/cm^2 .

E' possibile il calcolo di parametri come il consumo energetico a riposo, RMR – **Resting Metabolic Rate**, calcolato in modo diverso per uomini e per donne secondo l'algoritmo di Harris-Benedict, o l'indice Relativo Muscolare RSMI - **Relative Skeletal Muscle Index**, indicativo della quantità relativa di muscolo negli arti superiori ed inferiori e calcolato usando l'equazione di Baumgartner.

L'apparecchiatura DEXA sfrutta una dose di raggi X assolutamente trascurabile per eseguire misurazioni complesse in modo non invasivo.

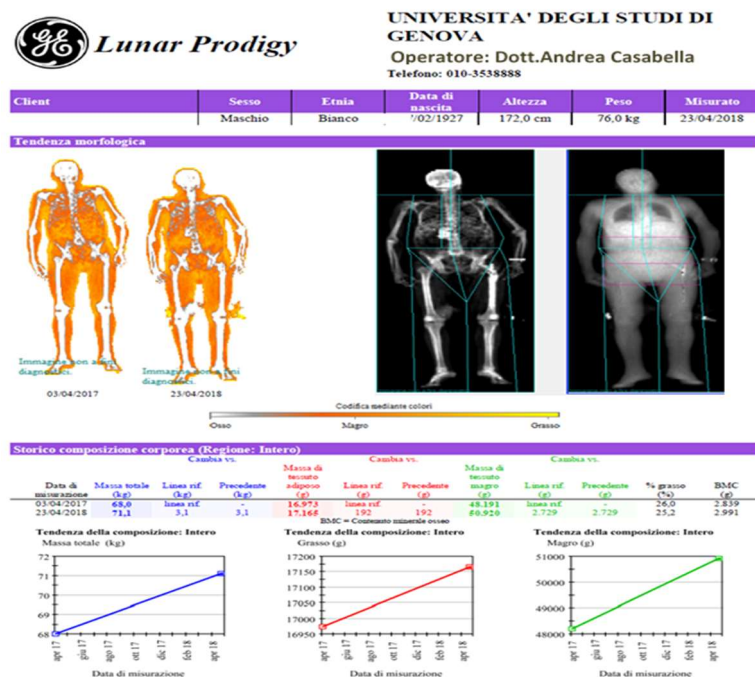
L'analisi della composizione corporea consiste nella valutazione e quantificazione dei diversi compartimenti del corpo umano (massa magra, massa grassa, acqua corporea e massa ossea).

Oltre a fornire dati numerici dettagliati relativi al peso totale e distrettuale delle varie componenti, genera delle immagini a colori del corpo che ne consentono una visualizzazione immediata.

La limitata emissione radiogena necessaria per la Body Composition (utilizza meno di 1/15 della dose di radiazione X usualmente assorbita durante un volo aereo Londra-New York), consente l'impiego di questa metodica senza indici di invasività per valutare la crescita ossea, la debolezza muscolare ; stati sarcopenici ;lo sbilanciamento muscolo-osso in soggetti sani o patologici, deficit ormonali e nei disordini metabolici.

In aggiunta, dai valori ottenuti, tramite l'equazione di Baumgartner, è stato calcolato l'**RSMI** (Relative Skeletal Muscle Index – Indice Relativo Muscolo Scheletrico), indicativo della quantità relativa di muscolo negli arti superiori ed inferiori. Tale parametro risulta dal rapporto tra la somma della massa magra degli arti superiori e degli arti inferiori (espressa in kg) e il quadrato dell'altezza (espressa in m²), rappresentando dunque un indice di sarcopenia relativo, con cut off di 7.26 kg/m² per gli uomini e 5.45 kg/m² per le donne.

Sfruttando il software del “Whole Body” analisi è stato possibile inoltre , monitorare nel tempo la variazione dei tessuti nelle diverse locazioni anatomiche di interesse.



Referto Whole body DEXA scan

Tempo uno.

Ad un anno dalla dimissione i pazienti sono stati sottoposti a rivalutazione geriatrica ambulatoriale presso la U.O. Clinica Geriatrica del Policlinico San Martino, con esecuzione di una **Valutazione Multi Dimensionale** mirata alla valutazione del recupero funzionale e motorio, pertanto focalizzata sui seguenti aspetti:

- **Raccolta anamnestica:** analisi del percorso riabilitativo e setting assistenziale al momento della visita (domicilio con o senza assistenza, istituto), eventuali cadute o fratture intercorse dalla dimissione, aderenza alla terapia osteometabolica impostata alla dimissione.
- **Recupero motorio:** utilizzo di ausili per la deambulazione, Scala di Tinetti, TUG (Time Up and Go Test), velocità del cammino.
- **Valutazione forza muscolare:** Hand Grip.
- **Recupero funzionale:** ADL, IADL, Barthel.
- **Valutazione cognitiva e psicoaffettiva:** la valutazione è stata completata con MMSE, CDT, 4-AT, GDS, mini-NPI.
- **Valutazione della fragilità** secondo Rockwood.

Inoltre valutazione di **esami ematochimici**: profilo osteometabolico (25-OH-Vitamina D, PTH, albumina, calcemia), emocromo e funzionalità renale, con eventuali approfondimenti diagnostici o correzioni terapeutiche.

Tempo due.

A due anni dalla dimissione i pazienti sono stati ricontattati per rivalutazione biennale, sovrapponibile a quella annuale, dunque completa di DEXA, VMD e profilo osteometabolico.



Apparecchio utilizzato nello studio: DXA Scan Lunar prodigy advance

8.3 RISULTATI

Il primo risultato che si denota a livello della popolazione di studio generale divisa per sesso ed età ,mostra che esiste una correlazione significativa tra i valori BMD e TBS con una correlazione maggiormente significativa tra i valori della BMD L a livello lombare (L1-L4) e TBS. Questi erano ugualmente significativi sia negli uomini anziani che nelle donne che avevano fratture all'anca. Rispettivamente i valori medi nelle donne erano: BMD L= $0.432 \pm 4,2$, BMD femore totale= $0.580 \pm 3,7$ BMD collo del Femore $0.465 \pm 2,7$; i rispettivi valori negli uomini: $0.779 \pm 3,7$; $0.361 \pm 2,7$, $0.425 \pm 3,1$, $p < 0,05$. Queste correlazioni sono rimaste significative con aggiustamenti per età, BMI, stato sierologico della 25(OH)D D e presenza di CKD.

I valori di TBS mostravano correlazione negativa con i valori medi di BMI, anche se questo non ha raggiunto una significatività statistica sia negli uomini che nelle donne. Al contrario, la BMD è stata significativamente correlata ai valori medi di BMI in tutti i siti ($p < 0.05$) sia per gli uomini che per le donne .

Le differenze nella TBS sono state significative nella categoria BMI di sottopeso ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$) sia per gli uomini che per le donne. Nella categoria BMI normale ($18,5\text{--}22,9 \text{ kg/m}^2$), solo le donne hanno mostrato valori di TBS significativamente più elevati rispetto alle donne in sovrappeso.

Abbiamo eseguito un'analisi statistica concentrandoci sui **41** pazienti che a Novembre 2019 avevano terminato il controllo al primo anno, suddivisi per terapia impostata alla dimissione (n **26** pazienti Alendronato e n **15** pazienti Denosumab). L'analisi è stata condotta con il software SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Science) per MAC. Le variabili continue sono state descritte come media del valore \pm DS (più o meno deviazione standard). Le variabili categoriali sono state realizzate come percentuale e numero di pazienti.

Le variabili continue sono state confrontate tra i due gruppi (Alendronato verso Denosumab) usando il test T per campioni indipendenti o ANOVA. Il confronto tra i gruppi per le variabili categoriali è stato effettuato usando il Person's χ^2 test e il Fischer's Exact test. La significatività statistica è stata calcolata normalizzando per i valori di BMI e TBS.

Dall'analisi eseguita sulle caratteristiche basali non sono emerse differenze significative tra i due gruppi di terapia, ad eccezione del BMI, maggiore per Alendronato (Ald 24.4 ± 5.2 vs Dmab 21.3 ± 2.9 , p 0.019).

Caratteristiche (mean \pm SD or N°/%)	Alendronato (N°=26)	Denosumab (N°=15)	P-valore
Età media, anni \pm DS	81.8 \pm 6.5	83.3 \pm 4.8	.384
Sesso Femminile(%)	23 (88%)	13 (87%)	.866
Frattura collo femore (%)	13 (50%)	4 (27%)	.144
BMI, media \pm DS	24.4 \pm 5.2	21.3 \pm 2.9	.019
Timpo di "weight-bearing", giorni \pm DS	3.0 \pm 2.2	3.2 \pm 2.4	.793
Destinazione di scarico lavoro (%)	--	--	.606
Casa	6 (23%)	1 (7%)	--
Assistenza domiciliare	5 (19%)	4 (27%)	--
Riabilitazione intensiva	15 (58%)	10 (66%)	--

Caratteristiche generali dei pazienti al baseline (n°41)

Il profilo multidimensionale dei pazienti a cui è stato prescritto Denosumab risulta improntato su una maggiore compromissione, in termini di età (83.3 ± 4.8), impatto funzionale (Barthel 83 ± 23) e polifarmacoterapia (5.8 ± 2.5).

Complessivamente l'età, il dominio funzionale, il dominio cognitivo e la forza muscolare dei 41 pazienti descrivono un maggiore "robustezza" rispetto ai 616 pazienti considerati in partenza; questo è ascrivibile alla capacità di poter partecipare ai controlli previsti dallo studio.

Solo 1 paziente su 41 riferiva in anamnesi una terapia anti-osteoporotica antecedente alla frattura, indice di un'elevata inappropriatezza di prevenzione primaria.

Caratteristiche (media \pm DS or N°/%)	Alendronato (N°=26)	Denosumab (N°=15)	P-valore
Forza stretta della mano, Kg \pm DS	--	--	--
Donne	15.3 \pm 5.3	13.5 \pm 6.2	.403
Uomini	22.1 \pm 5.0	23.2 \pm 1.6	.750
Barthel Index, score \pm DS	91 \pm 14	83 \pm 23	.214
ADL, n° \pm DS	5.5 \pm 0.9	5.1 \pm 1.5	.321
IADL, n° \pm DS	5.8 \pm 2.5	5.1 \pm 3.4	.467
MNA, score \pm DS	11.4 \pm 2.2	10.4 \pm 2.9	.265
CIRS comorbidità, score \pm DS	4.3 \pm 1.8	4.2 \pm 1.6	.844
CIRS severità, score \pm DS	1.9 \pm 0.5	1.9 \pm 0.3	.858
Farmaci, n° \pm DS	4.8 \pm 2.9	5.8 \pm 2.5	.241
SPMSQ, score \pm DS	2.0 \pm 2.2	1.9 \pm 2.1	.968
Demenza (%)	4 (15%)	4 (27%)	.380
Preventivo trattamento per osteoporosi (%)	0 (0%)	1 (7%)	.183

Caratteristiche dei pazienti in fase di arruolamento

Esaminando le caratteristiche basali dal punto di vista osseo e muscolare si evidenzia innanzitutto uno stato carenziale di Vitamina D comune ai due gruppi. In entrambi la BMD è indicativa di osteoporosi a livello del collo femorale ed osteopenia a livello della colonna (verosimilmente per gli artefatti dovuti alla presenza di osteoartrosi e/o fratture vertebrali).

Il TBS presenta una lieve differenza tra i due gruppi (DMab 1.129 \pm 0.160 ALD 1.032 \pm 0.162, p .073), indicando in entrambi una condizione di degradazione ossea.

Considerando i valori Hand Grip e di RSMI, con riferimento ai cut off indicati nel Consensus EWGSOP2, in entrambi i gruppi si denota uno stato di sarcopenia “confermata”. In particolare, i valori di RSMI nelle donne sono francamente patologici, mentre quelli degli uomini sono ai limiti inferiori (Ald $7,7 \pm 1,2$, Dmab $7,1 \pm 0,1$), ma dobbiamo pesare la prevalenza inferiore del sesso maschile all’interno del campione (12,2%).

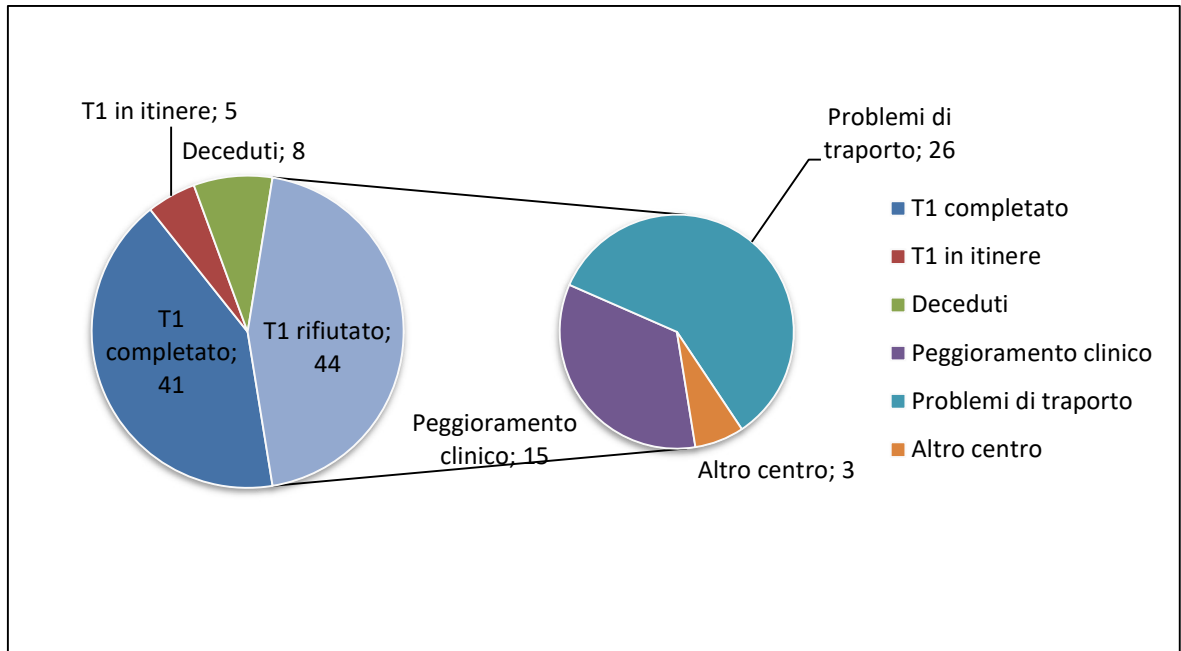
A completezza possiamo inoltre dichiarare che tutti i 41 pazienti soddisfano almeno 3 criteri su 5 della “Dismobility Sindrome”, per cui, valutate interamente le caratteristiche ossee e muscolari del nostro campione, possiamo constatare di avere un 100% di pazienti osteosarcopenici.

Caratteristiche (media \pm DS)	Alendronato (N°=26)	Denosumab (N°=15)	P-valore
25-OHD, media ng/ml \pm DS	15.0 \pm 9.5	21.1 \pm 14.0	.151
PTH ng/l, media \pm DS	38.1 \pm 16.6	39.4 \pm 17.3	.813
BMD collo del femore, media,g/cm² \pm DS	0.678 \pm 0.087	0.661 \pm 0.116	.632
T-score collo del femore, media \pm DS	-2.6 \pm 0.8	-2.7 \pm 0.9	.562
BMD totale anca, media g/cm² \pm DS	0.716 \pm 0.111	0.712 \pm 0.118	.930
T-score totale anca, media \pm DS	-2.4 \pm 0.9	-2.5 \pm 0.9	.880
BMD Colonna lombare (L1-L4), media g/cm² \pm DS	0.996 \pm 0.170	0.922 \pm 0.202	.240
T-score Colonna lombare (L1-L4), media \pm DS	-1.6 \pm 1.4	-2.2 \pm 1.6	.230
TBS score, media \pm DS	1.032 \pm 0.162	1.129 \pm 0.160	.073
RSMI, media Kg/m² \pm DS	6.1 \pm 1.2	5.7 \pm 1.2	.230
Donne	5,9 \pm 1,6	5,5 \pm 1,0	
Uomini	7,7 \pm 1,2	7,1 \pm 0,1	

Caratteristiche generali dei pazienti: Osso e muscolo

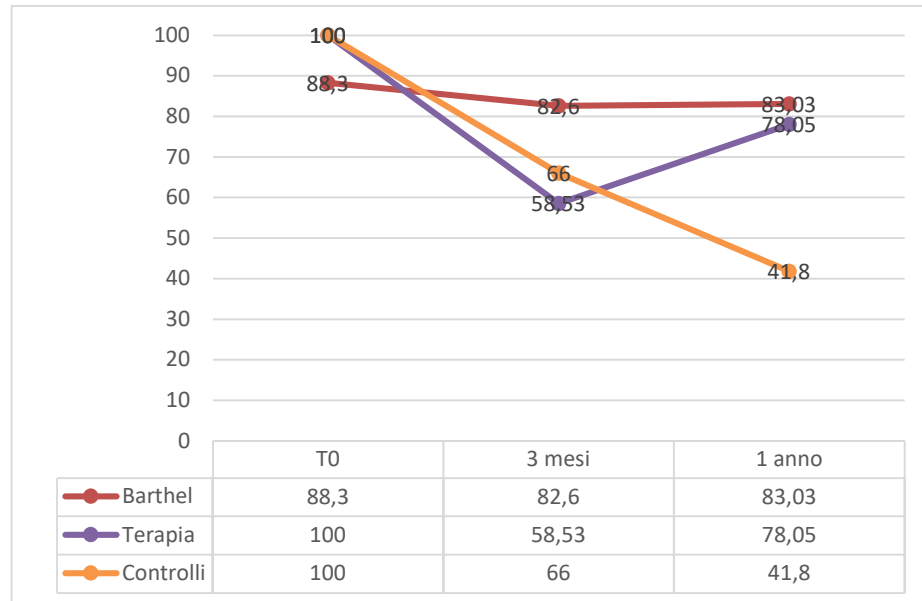
Come premessa all'analisi dei successivi risultati relativi alle variazioni ossee e muscolari ad un anno dalla prescrizione della terapia è necessario ricordare che abbiamo elaborato uno studio osservazionale *real world*, compiuto secondo il principio dell' "Intention to treat", ovvero ai **41** pazienti è stata prescritto un farmaco anti-riassorbitivo e sono stati inseriti nello studio indipendentemente dall'aderenza alla terapia.

Nel nostro studio, oltre ad un noto problema di compliance alla terapia anti-riassorbitiva, abbiamo riscontrato anche una faticosa aderenza ai controlli previsti (visita geriatrica e DEXA). In particolare si sono presentati al follow up intermedio a 3 mesi il 66% dei pazienti a cui inizialmente era stata proposta la partecipazione al progetto ambulatoriale (**n° 98**); alla visita annuale il 41,8% (**n°41**). I 57 pazienti che non hanno effettuato ad oggi il controllo annuale si possono suddividere come segue: n°5 T1 in itinere, n° 8 deceduti, n°44 hanno rifiutato il controllo. Analizzando i motivi dell'impossibilità alla prosecuzione dello studio constatiamo che per il 34% (n° 15) è stato un peggioramento clinico o istituzionalizzazione, il 59% (n° 26) dei caregivers ha riferito difficoltà nel trasporto in ospedale verosimilmente dunque si tratta di pazienti esitati in un quadro ipocinetico, mentre 3 pazienti (7%) hanno discontinuato le visite perchè seguiti in altri centri.



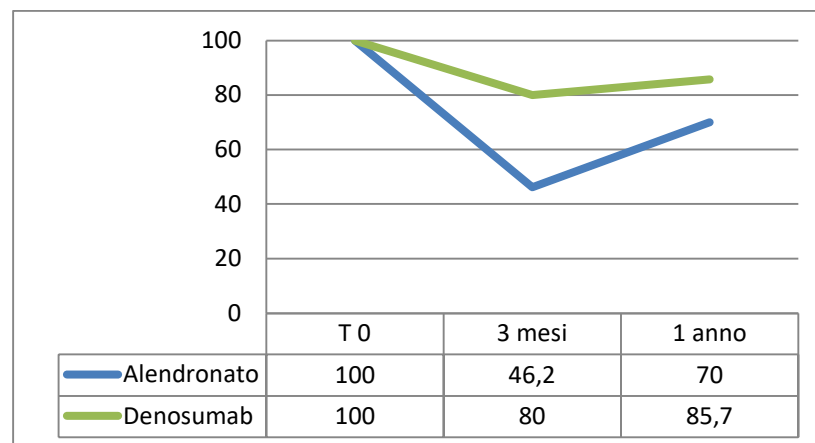
Compliance ai controlli proposti e motivi di “drop out” dallo studio.

Se la compliance ai controlli non è stata del tutto soddisfacente, si può osservare tuttavia come la compliance alla terapia abbia seguito una traiettoria differente: a 3 mesi abbiamo registrato il 58,53% dei pazienti contigui nell'assunzione della terapia antiassorbitiva, indipendentemente dal farmaco, mentre al controllo annuale del 78,05%. Questo ci suggerisce che intensificando la sensibilità dei pazienti e dei caregivers nei confronti della prevenzione secondaria, si possa conseguentemente fortificare la compliance alla terapia, che diversamente seguirebbe un trend peggiorativo nel tempo.



Traiettorie di compliance a terapia e controlli a 3 mesi e ad 1 anno.

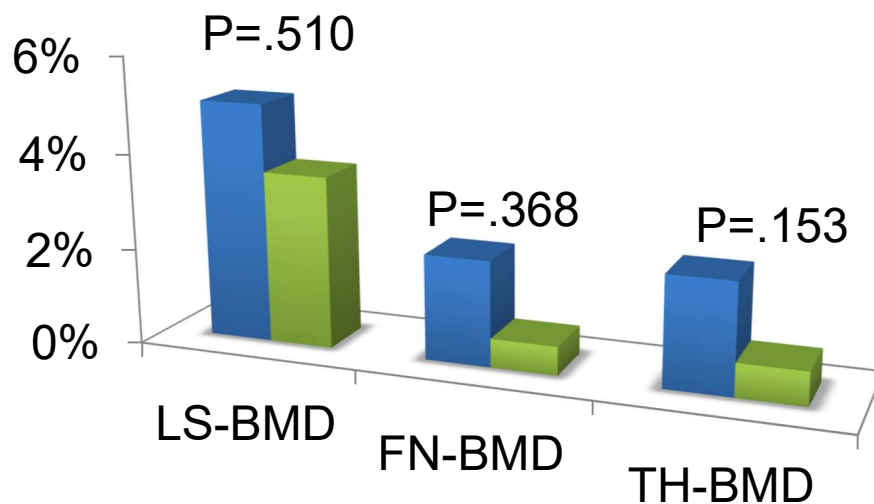
Inoltre, confrontando la compliance dei due gruppi di terapia, pur tenendo conto della limitatezza del campione, emerge un dato significativo, a favore di Denosumab (compliance a 3 mesi Ald 46,2% vd Dmab 80% $p < 0,05$; compliance ad 1 anno Ald 70% vd Dmab 85,7% $p < 0,01$), che possiamo ascrivere alla differente modalità di somministrazione dei due farmaci.



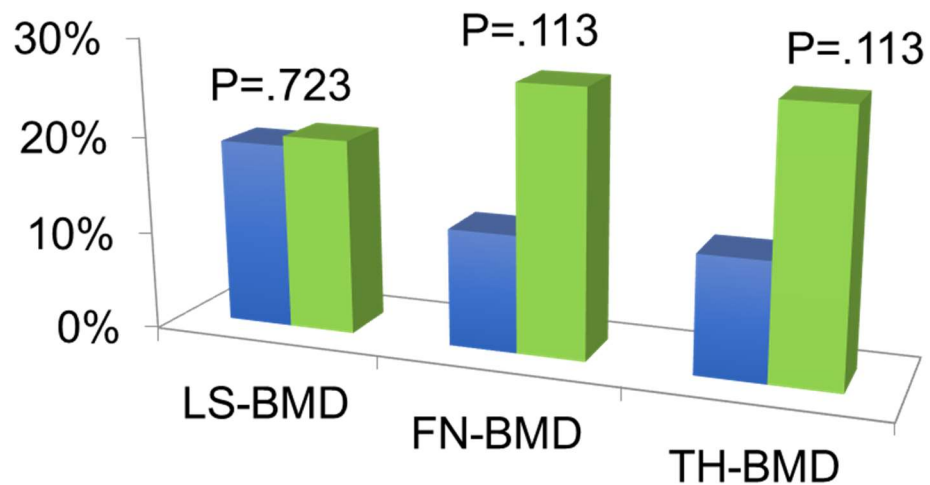
Compliance: Alendronato vs Denosumab.

La seconda parte dell'analisi si è concentrata sulle variazioni ossee e muscolari osservate al controllo annuale. Per ogni parametro è stata studiata la variazione media percentuale e la percentuale di pazienti che presentavano un decremento del valore in oggetto.

Abbiamo osservato un modesto trend di incremento di BMD ai tre siti in favore di Alendronato, non statisticamente significativo, sia all'analisi cruda, sia dopo normalizzazione per BMI e TBS. Non sussiste una reale differenza tra i due farmaci, neppure dopo aggiustamento per le variabili (BMI e TBS). Il dato è confermato anche in termini di percentuale di pazienti che nel primo anno di terapia hanno presentato un decremento della BMD, in particolare per quanto riguarda il femore. La ridotta percentuale di variazione di BMD, soprattutto a livello femorale, ad un anno è attesa e concorde rispetto alla letteratura, verosimilmente interpretabile in relazione alla fase di allettamento che il paziente fratturato sperimenta nel primo anno successivo all'acuzie. L'immobilizzazione induce una perdita ossea importante, che nel primo anno non si riesce a recuperare con la terapia.^{130,131,132}

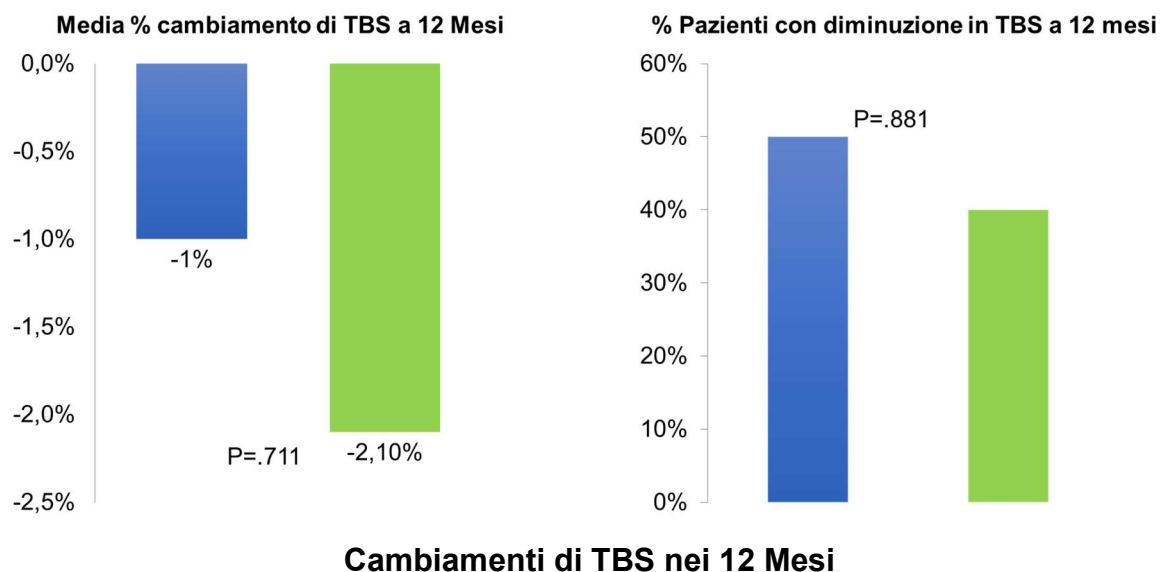


Variazione Media % della BMD Lombare ,Collo Femorale e totale dell'anca nei pazienti trattati con ALD e DMab .

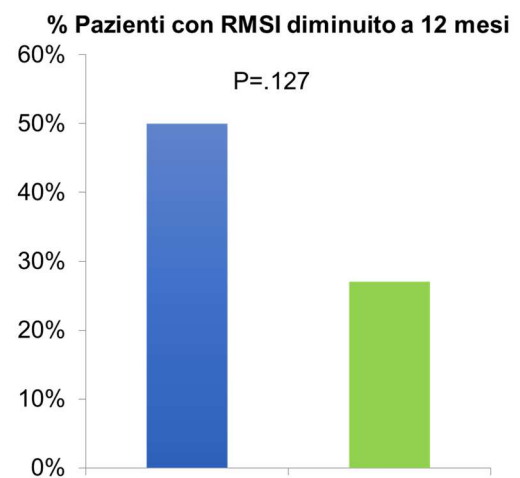
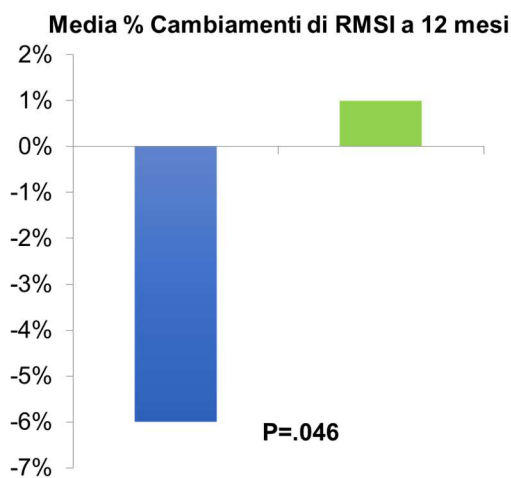


Diminuzione proporzionale dei valori di BMD lombare, BMD-collo del femore e BMD-totale dell'anca nei due gruppi di trattamento.

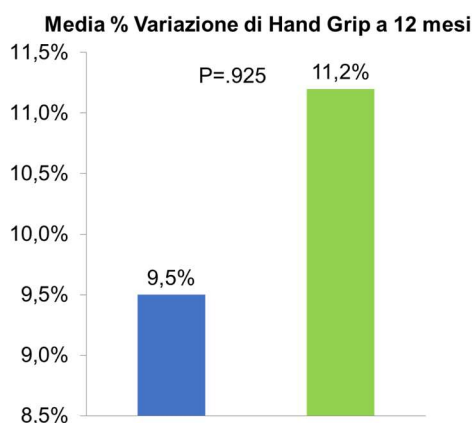
L'esame del TBS ha rivelato un decremento sia come variazione media percentuale, ma ancora più nettamente come percentuale di pazienti che presentavano un decremento del TBS ad un anno, senza differenze statisticamente significative tra i due farmaci. Anche questo dato relativo alla qualità dell'osso trabecolare si deve contestualizzare nella fase di temporanea immobilizzazione, che induce uno squilibrio nel rimodellamento osseo a favore del catabolismo.



Le variazioni percentuali dell'RSMI mostrano chiaramente un effetto di potenziamento della muscolatura appendicolare da parte di Denosumab, con differenza statisticamente significativa rispetto ad Alendronato (Ald -5.8 ± 12.4 vs Dmab 0.5 ± 4.5 , $p=0.046$). Questo effetto è confermato dai risultati ottenuti sull'Hand Grip: ad un anno assistiamo in entrambi i gruppi ad una risalita di tale parametro, con trend migliorativo in favore di Denosumab, pur senza significatività statistica (Ald 9.5 ± 34 vs Dmab 11.2 ± 47.7).



Variazione di RSMI a 12 Mesi



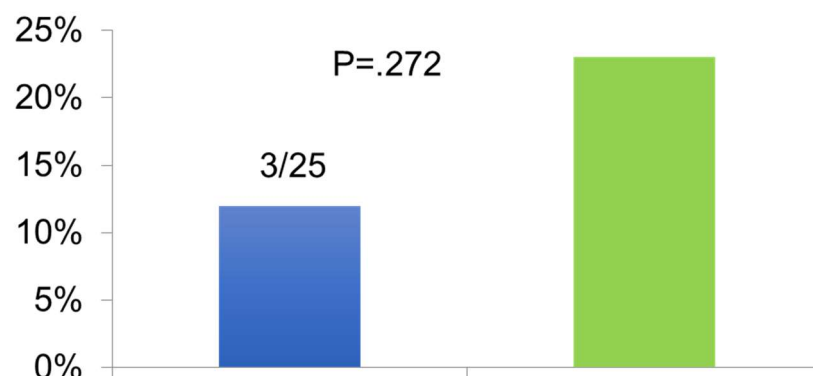
Variazione del valore di hand grip a 12 mesi

Questi risultati confermano un sospetto statistico che si denotava durante il corso delle analisi effettuate nel periodo di studio , ovvero un potenziale “effetto muscolare” indotto da Denosumab¹³³.

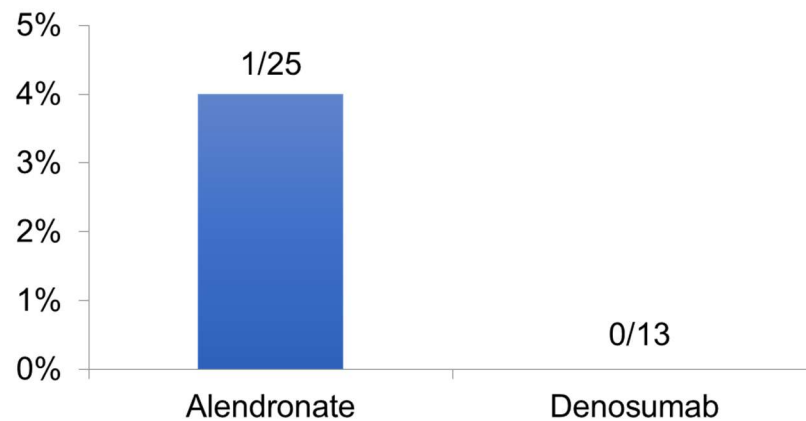
Tale studio ha dimostrato un potenziamento muscolare in termini di RSMI e Hand Grip dopo tre anni di terapia con Denosumab in un gruppo di donne con osteoporosi post-menopausale, confrontato con pazienti trattate con bisfosfonati o nessun farmaco.

L'ipotesi secondo cui Denosumab possa agire sul muscolo è da ricondurre all'espressione di RANK a livello del muscolo scheletrico, che attiva il pathway NF- κ B che a sua volta inibisce la differenziazione miogenica. Inoltre il pathway RANK/RANKL/OPG è coinvolto nell'omeostasi glucidica: bloccando questa via si induce aumento della sensibilità insulinica, favorendo l'utilizzazione del glucosio da parte delle cellule e dunque stimolando il metabolismo muscolare.

Abbiamo infine analizzato il tasso di cadute nel primo anno: non riscontriamo differenze statisticamente significative tra i due gruppi, tuttavia evidenziamo complessivamente un'incidenza abbastanza elevata (14,6%), considerate le caratteristiche basali non eccessivamente compromesse. Solo un paziente in terapia con Alendronato ha riportato nel primo anno una frattura maggiore¹³⁴.



Proporzione dei pazienti che registrano meno di un incidente di caduta nel controllo a 12 mesi



Proporzione dei pazienti che registrano meno di un incidente di nuova frattura nel controllo a 12 mesi

8.4 CONCLUSIONI

In conclusione, questo studio mostra, in prima analisi, un effetto differenziante dei trattamenti osteoporotici su TBS e BMD.

I soggetti sottoposti a trattamenti con Denosumab hanno mostrato i più alti cambiamenti di struttura microarchitetturale ossea, due volte più pronunciati rispetto a quelli sottoposti a supplementazione di bifosfonati o calcio e vitamina D (come espresso nella deviazione standard).

I risultati interessanti di questo studio riguardano inoltre la possibile conservazione sia della massa ossea che della struttura microarchitetturale ossea nella colonna vertebrale in pazienti con supplementazione di calcio e vitamina D, quando la compliance del trattamento lo permette.

IL TBS in aggiunta alla valutazione della BMD potrebbe essere utilizzata per monitorare l'effetto del trattamento e per selezionare meglio il trattamento per il paziente.

Nello specifico, dal nostro lavoro è emerso che il paziente con frattura di femore è un soggetto osteosarcopenico, inadeguatamente trattato dal punto di vista osteometabolico prima dell'evento acuto; questo innesca una cascata di eventi negativi, quali cadute, fratture, perdita di autonomia e mortalità.

Diventa perciò doveroso da parte del Geriatra individuare la fragilità sia ossea che muscolare e gestirle non come singole patologie, ma come una sindrome, se

possibile in termini di prevenzione primaria, altrimenti come prevenzione secondaria nel paziente con frattura da fragilità.

Tale bisogno di cure spesso si “scontra” con la scarsa aderenza alla terapia osteometabolica, che può ulteriormente complicare la gestione del paziente osteosarcopenico. Tuttavia, il nostro studio suggerisce che un programma ambulatoriale geriatrico, eventualmente con l’ambizione di essere implementato da un servizio domiciliare o all’interno delle RSA, possa ottimizzare l’aderenza alla terapia.

L’osservazione dei parametri ossei, sia quantitativi (**BMD**) sia qualitativi (**TBS**) ad un anno dalla frattura di femore ha mostrato un bilancio “in perdita”, nonostante la prescrizione di terapia anti-riassorbitiva, verosimilmente legato alla transitoria immobilizzazione successiva all’evento indice. Una traiettoria di miglioramento osseo può essere attesa solo dal secondo anno di terapia, per cui deve essere raccomandata e incoraggiata la prosecuzione della terapia oltre il primo anno, in associazione ad interventi mirati a favorire la mobilitazione del paziente.

Anche il TBS sembra risentire dell’ “effetto allettamento”, per cui, pur essendo un parametro qualitativo, non si dimostra aggiuntivo per il monitoraggio clinico rispetto ai valori densitometrici standard sul nostro campione di anziani.

Il TBS consente però di migliorare, rispetto alla misura della sola BMD, la capacità di predire il rischio di frattura, avrebbe quindi un ruolo particolarmente significativo nella classificazione dei soggetti a rischio per frattura da fragilità con valori di BMD nel range normale o di osteopenia.

Altro punto a favore del TBS, si evidenzia dallo studio ,qualora si utilizzi la valutazione del FRAX integrato dal valore del TBS, si avrebbe un aumento della previsione del rischio di fragilità ossea, prospettico ai 10 anni di età successivi.

Ma oltre alla quantificazione del rischio ,uno strumento come il FRAX potrebbe nei pazienti anziani stratificare chi eleggibile di trattamento anti-osteoporotico. I nostri dati suggeriscono che la calibrazione di FRAX con il TBS potrebbe aiutare significativamente anche alla valutazione del cambio di tipo di trattamento anti-osteoporotico. La proporzione di pazienti per i quali è stato indicato il trattamento è leggermente aumentata dal FRAX®-TBS.

Un ruolo importante evidenziato nel corso delle analisi del gruppo di studio, lo riveste l'esame del total body DEXA scan, per l'analisi del corpo metabolico.

Si può affermare che l'invecchiamento causa delle modificazioni della composizione corporea, la più importante delle quali è sicuramente la perdita di massa muscolare. Questa situazione è causata da un aumento di fattori che comportano il catabolismo muscolare a discapito di quelli che ne favoriscono l'anabolismo, come avviene nell'adulto sano.

Dall'analisi di studio e bibliografica si evince inoltre che un'integrazione adeguata e completa con un alimento a fini medici speciali, nella quale vengono somministrati contemporaneamente le proteine del siero del latte, gli aminoacidi essenziali e la vitamina D, uniti ad una attività fisica moderata ma costante, è in grado di favorire l'aumento di alcuni markers anabolici come l'IGF-1 e di diminuire i markers dell'infiammazione come la PCR.

Ma soprattutto si può concludere che questa associazione può favorire un aumento della massa muscolare e della forza muscolare

Questo strumento di analisi ha permesso di monitorare nel tempo le variazioni del grado di sarcopenia dei pazienti geriatrici di studio, correlandoli allo status osseo qualitativo e quantitativo ; emergerebbe quindi un suo ruolo clinico importante ,non di certo in termini di predittività del rischio di frattura, ma su ausilio di diagnosi e monitoraggio dello stato sarcopenico.

Il dato più significativo che emerge dal nostro lavoro riguarda l'effetto di rinforzo muscolare indotto da Denosumab. Questo farmaco, per il suo noto effetto anti-riassorbitivo osseo associato ai risultati emergenti ottenuti su RSMI e Hand Grip, sembra essere un promettente approccio al paziente anziano osteosarcopenico.

Il presente studio ha permesso di rilevare come l'utilizzo della Valutazione Multi Dimensionale (VMD) geriatrica possa essere un valido strumento in ambito ortogeriatrico. Nonostante la numerosità ancora ridotta del campione, essa è risultata comunque sufficientemente elevata per permettere di confermare la validità delle valutazioni geriatriche utilizzate. Nel modello ,risultavano significative per la valutazione clinica: l'età, il numero di farmaci in uso, il valore del MNA e della CIRS e delle IADL.

LA VMD sembra possedere diverse potenzialità sia in ambito clinico che di ricerca. Nei setting clinici la VMD si rivela utile al fine di identificare i pazienti ad alto e a basso rischio di mortalità e nella pianificazione di specifici interventi; nell'ambito della ricerca, potrebbe essere un valido strumento negli studi epidemiologici che esaminano l'impatto dell'esposizione e i trattamenti sulla mortalità, come anche negli studi che tentano di valutare e identificare i markers biologici e genetici della fragilità nell'anziano.

Inoltre assume un ruolo fondamentale nella conoscenza multidimensionale dell'utente e del rischio di andare incontro a prognosi avversa.

Da un punto di vista operativo l'indice prognostico di mortalità derivato dalla VMD potrebbe diventare parte integrante della cura primaria di alta qualità.

Il declino funzionale dell'apparato muscolo-scheletrico che si osserva nell'anziano, sia per quel che riguarda la sua componente muscolare che quella ossea, è responsabile della compromissione dell'andatura e dell'equilibrio, ed è correlato un elevato rischio di cadute e di conseguenti temibili fratture. Ne consegue un significativo peggioramento della qualità di vita e aumento della mortalità con inoltre un cospicuo incremento dei costi sanitari. Importante quindi anche la prevenzione già in età giovanile e adulta di tale grave situazione, tramite una vita sana, fisicamente attiva e una corretta alimentazione che permettano la formazione di una buona massa ossea e muscolare. Una volta comparse tuttavia

le alterazioni muscolo scheletriche nell'età anziana, per un insieme di fattori legati sia alle patologie che all'invecchiamento stesso, esse non debbono assolutamente essere sottovalutate e vanno messe in atto una serie di strategie nutrizionali e di comportamento spesso utili per il miglioramento di entrambe le componenti .

9 Bibliografia

1. Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia". J Clin Densitom. 2009
2. Itamar Levinger, Steven Phu, Gustavo Duque. Sarcopenia and Osteoporotic Fractures. Clin Rev Bone Mineral Metab 2016
3. Rubenstein LZ, Wieland D, Bernabei R. Geriatric Assessment Technology: the state of art. Milano: Editrice Kurtis 1995
4. Resnick NM, Marcantonio ER. How should clinical care of the aged differ? Lancet 1997
5. Morley JE. Developing novel therapeutic approaches to frailty. Curr Pharm Des 2009
- 6 McCusker J, Verdon J. Do geriatric interventions reduce emergency department visits? A systematic review. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006
7. Fracture Boddaert J, Cohen-Bittan J, Khiami F, Le Manach Y, Raux M, Beinis J-Y, Verny M, Riou B. Postoperative Admission to a Dedicated Geriatric Unit Decreases Mortality in Elderly Patients with Hip Published: January 15, 2014 DOI:10.1371 (PLOSone)
8. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004
9. L.Ferrucci, M.Baroni, A.Ranchelli, F.Lauretani, M.Maggio, P.Mecocci, C.Ruggiero Interaction between bone and muscle in older persons with mobility limitations. Curr Pharm Des.2014
10. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. Radiol Clin North Am. 2010
11. Bouxsein ML, Karasik D. Bone geometry and skeletal fragility. Curr Osteoporos Rep. 2006 Jun
12. Parfitt AM. Bone age, mineral density, and fatigue damage. Calcif Tissue Int. 1993
13. Akkus O, Polyakova-Akkus A, Adar F, Schaffler MB. Aging of microstructural compartments in human compact bone. J Bone Miner Res. 2003

14. Lee TC, Mohsin S, Taylor D, Parkesh R, Gunnlaugsson T, O'Brien FJ, et al. Detecting microdamage in bone. *J Anat.* 2003
15. Veronesi F, Torricelli P, Borsari V, Tschon M, Rimondini L, Fini M. Mesenchymal stem cells in the aging and osteoporotic population. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2011.
16. Hadjidakis D. J., Androulakis I. I., 2006, "Bone Remodeling", *Annals of the N. Y. Academy of Sciences*, vol. 1092(1), pp. 385-396.
17. Kenkre J.S., Bassett J.H.D., 2018, "The bone remodeling cycle", *Annals of Clinical Biochemistry*, vol. 55(3), pp. 308-327.
18. Jameson J. et al, 2018, "Osteoporosis", in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, XX edizione, McGraw Hill, pp. 2942-2958
19. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones, the risk of hip, vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1998
20. Gennari L, Khosla S, Bilezikian JP. Estrogen and fracture risk in men. *J Bone Miner Res.* 2008
21. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003
22. Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull.* 2010
23. Dube J, Goodpaster BH. Assessment of intramuscular triglycerides: contribution to metabolic abnormalities. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006
24. Gordon T, Hegedus J, Tam SL. Adaptive and maladaptive motor axonal sprouting in aging and motoneuron disease. *Neurol Res.* 2004
25. Gopinath SD, Rando TA. Stem cell review series: aging of the skeletal muscle stem cell niche. *Aging Cell.* 2008
26. Langley B, Thomas M, Bishop A, Sharma M, Gilmour S, Kambadur R. Myostatin inhibits myoblast differentiation by down-regulating MyoD expression. *J Biol Chem.* 2002

27. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Apr
28. Ferry RJ Jr, Katz LE, Grimberg A, Cohen P, Weinzimer SA. Cellular actions of insulin-like growth factor binding proteins. *Horm Metab Res*. 1999 Feb-Mar
29. Kirkland JL, Tchkonian T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. *EBioMedicine*. 2017 Jul
30. Waters DL, Quails CR, Dorin RI, Veldhuis JD, Baumgartner RN. Altered growth hormone, Cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008
31. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct
32. Liguori I, Russo G, Aran L, Bulli G, Curcio F, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *Clin Interv Aging*. 2018 May 14
33. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2019 May
34. World Health Organization, 1994.
35. Consensus Development Statement. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int*. 1997
36. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. 2014 Issue, Version 1. Release Date: April 1, 2014.
37. Migliaccio S, Brama M, Malavolta N. Management of glucocorticoids-induced osteoporosis: role of teriparatide. *Ther Clin Risk Manag*. 2009
38. Zaccheo D, Pestarino M: *Citologia, istologia e anatomia microscopica* (2013).
39. Grigoriadis AE, Heersche JN, Aubin JE. Differentiation of muscle, fat, cartilage, and bone from progenitor cells present in a bone-derived clonal cell population: effect of dexamethasone. *J Cell Biol*. 1988

40. Del Fattore A, Teti A. The tight relationship between osteoclasts and the immune system. *Infl Allergy Drug Targets*.2012
41. Felix R, Cecchini MG, Hoftstetter W, Elford PR et al. Impairment of macrophage colony-stimulating factor production and lack of resident bone marrow macrophages in the osteopetrotic op/op mouse. *J Bone Miner Res*. 1990
42. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998
43. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997
44. Teitelbaum SL. Osteoclast: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol*. 2007
45. Noble BS. The osteocyte lineage. *Arch Biochem Biophys*. 2008.
46. Bonewald L. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*. 2011
47. Civitelli R. Cell-cell communication in the osteoblast/osteocyte lineage. *Arch Biochem Biophys*.2008
48. Peruzzi B, Teti A. The physiology and patophysiology of the osteoclast. *Clin Rev Bone Miner Metab*.2012
49. Blair HC, Kahn AJ, Crouch EC, Jeffrey JJ, Teitelbaum SL. Isolated osteoclasts resorb the organic and inorganic components of bone. *J Cell Biol*.1986
50. Kikuchi A, Yamamoto H, Sato A. Selective activation mechanisms of Wnt signaling pathways. *Trends Cell Biol*.2009
51. Clevers H, Nusse XR. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell*.2012
52. Rodda SJ, McMahon AP. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors. *Development*. 2006
53. Almeida M, Han L, Bellido T, Manolagas SC, Kousteni S. Wnt proteins prevent apoptosis of both uncommitted osteoblast progenitors and differentiated osteoblasts by beta-catenin-dependent and independent signaling cascades involving Src/ERK and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT. *J Biol Chem*.2005

54. Glass DA, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell*.2005
55. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*.1998
56. Wei W, Zeve D, Suh JM, Wang X et al. Biphasic and dosage-dependent regulation of osteoclastogenesis by beta-catenin. *Mol Cell Biol*.2011
57. Cruciat CM, Niehrs C. Secreted and transmembrane wnt inhibitors and activators. *Cold Spring Harb Perspect Biol*.2013
58. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, Vonau M et al. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis and disease. *Blood*. 2009;
59. Glinka A, Wu W, Delius H, Monaghan AP, et al. Dickkopf-1 is a member of a new family of secreted proteins and functions in head induction. *Nature*. 1998
60. Mukhopadhyay M, Shtrom S, Esteban-Rodriguez C, Chen L et al. Dickkopf-1 is required for embryonic head induction and limb morphogenesis in the mouse. *Dev. Cell*. 2001; 1: 423-434.
61. Butler JS, Queally JM, Devitt BM, Murray DW et al. Silencing Dkk1 expression rescues dexamethasone-induced suppression of primary human osteoblast differentiation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010
62. World Health Organization. 1994 Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. Geneva: WHO.
63. Eastell R, Szulc P Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017
64. Bousson V et al . Trabecular Bone Score (TBS): available knowledge, clinical relevance and future prospects. *Osteoporos Int* 2012May
65. Pothuaud L, Carceller P, Hans d. Correlation between grey-level variations 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture.*Bone* 2008Apr
66. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom* 2013

67. Hans D, Barthe N, Boutroy S, et al Correlation between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-Ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study of human cadaver vertebrae. J Clin Densitom.2011 Jul-Sep
68. Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. J Bone Miner Res 2014
69. Orwoll ES, Bauer DC, Vogt TM, Fox KM. Axial bone mass in older women. Ann Intern Med.1996
70. Nuti R, Brandi ML, Checchia G et al Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. Intern Emerg Med 2019
71. Vandenbroucke A, Luyten FP Flamaing J, Gielen E Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. Clinical Interventions in Aging 2017
72. W R Hazzard Ways to make "usual" and "successful" aging synonymous. Preventive gerontology.West J Med. 1997 Oct
73. R Chernoff Physiologic aging and nutritional status. Nutr Clin Pract (1990)
74. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. Obes Res. 2004 Dec
75. Fiatarone Singh MA.Benefits of exercise and dietary measures to optimize shifts in body composition with age. Asia Pac J Clin Nutr. 2002
76. Westerterp KR, Meijer EP. Physical activity and parameters of aging: a physiological perspective. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Oct;
77. C Christmas 1 , R A Mar; Exercise and older patients: guidelines for the clinician AndersenJ Am Geriatr Soc .2000
78. García AL, Wagner K, Einig C, Trippo U, Koebnick C, Zunft HJ. Evaluation of body fat changes during weight loss by using improved anthropometric predictive equations. Ann Nutr Metab. 2006;.
80. Pahor M, Manini T, Cesari M.Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. J Nutr Health Aging. 2009 Oct

81. Abellan van Kan G Epidemiology and consequences of sarcopenia. J Nutr Health Aging. 2009 Oct
82. S.A. Studensky et al. Special Article. The FNICH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations and Final Estimates. J Gerontology 2014
83. A.J. Cruz-Jentoft, Landi F et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS) Age ageing 2014.
84. Sousa A.S., Guerra R.S., Fonseca I et al. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. Eur J Clin Nutr 2016
85. Cruz-Jentoft AJ,et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019 Jan
86. Paddon-Jones D.,Interplay of stress and physical inactivity on muscle loss: Nutritional countermeasures. J Nutr. 2006 Aug
87. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, Rosa-Neto P, Soucy JP.4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementi Can J Neurol Sci. 2012 Nov;
- 88 Dardevet D, et aCommentaries on Viewpoint: Muscle atrophy is not always sarcopenia. J Appl Physiol .2012 Aug 15
- 89 Karen Suárez Krabbe 1 , Maria Pedersen, Helle Bruunsgaard Inflammatory mediators in the elderly Exp Gerontol. 2004 May
- 90 Pedersen BK Muscles and their myokines. J Exp Biol. 2011
91. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008 Jun
92. Van Staa TP et al, 2000 Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2000 Jun
93. Nass R & Thorner MO, 2002 Impact of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. Nass R, Thorner MO. Growth Horm IGF Res. 2002 Jun

94. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas*. 2012 Feb
95. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*. 2006 Feb
96. Ronald J Zacker. Health-related implications and management of sarcopenia JAAPA . 2006 Oct
97. A. J. Cruz-Jentoft et al. Guidelines. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2018.
98. JE Morley Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2016
99. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009
100. Daly RM, Rosengren BE, Alwis G, Ahlborg HG, Sernbo I, Karlsson MK. Gender specific age-related changes in bone density, muscle strength and functional performance in the elderly: a-10 year prospective population-based study. *BMC geriatrics* 2013
101. Brotto M, Bonewald L. Bone and muscle: interactions beyond mechanical. *Bone* 2015
102. Pearson OM, Lieberman DE. The aging of Wolff's "law": ontogeny and responses to mechanical loading in cortical bone. *American journal of physical anthropology* 2004
103. Levinger I, Phu S, Duque G. Sarcopenia and Osteoporotic Fractures. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2016
104. Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?". *Osteoporosis International* 2013
105. Huo Y, Suriyaarachchi P, Gomez F, et al. Comprehensive nutritional status in sarcoosteoporotic older fallers. *The journal of nutrition, health & aging* 2015
106. H.P. Hirschfeld, R.Kinsella G.Duque Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteopor Int* 2017

107. Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?". *Osteoporos Int* 2013
108. Tarantino U, Piccirilli E, Fantini M, et al. Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction. *J Bone Joint Surg Am* 2015
109. Cianferotti L, Brandi ML. Muscle-bone interactions: basic and clinical aspects. *Endocrine* 2014;
110. Mack PB, LaChance PL. Effects of recumbency and space flight on bone density. *Am J Clin Nutr* 1967
111. De andrea S, Lucenteforte E, Bravi F, et al. Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2010
112. Pham HM, Nguyen ND, Center JR, et al. Contribution of quadriceps weakness to fragility fracture: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2016
113. Yoon BH, Lee JK, Choi DS, et al. Prevalence and associated risk factors of sarcopenia in female patients with osteoporotic fracture. *J Bone Metab* 2018
114. Falcon LJ, Harris-Love MO. Sarcopenia
115. Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome"? *Osteoporos Int* 2013
116. E.B.Hassan G. Duque Osteosarcopenia: a new geriatric syndrome . The Royal Australian College of General Practitioners 2017
117. Tessier AJ, Wing SS, Rahme E, Morais JA, Chevalier S. J Physical function-derived cut-points for the diagnosis of sarcopenia and dynapenia from the Canadian longitudinal study on aging. *Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Oct
118. Tiago da Silva Alexandre , Yeda Aparecida de Oliveira Duarte , Jair Lício Ferreira Santos , Maria Lúcia Lebrão Prevalence and associated factors of sarcopenia, dynapenia, and sarcodynapenia in communitydwelling elderly in São Paulo – SABE Study *Rev Bras Epidemiol*. 2019 Feb 4
119. Yoo Ji Kim H Ha YC Osteosarcopenia in patients with hip fracture is related with high mortality. *J Korean Med Sci* 2017

120. F. Mizhgan, SL Brennan-Olsen, G.Duque Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insight for the clinician. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2019
121. Maggi S, Siviero P, WetlWT et al Hip Fracture Study Group. A multicenter survey on profile of care for hip fracture: predictor of mortality and disability. *Osteopor Int* 2010
122. Ranhoff AH, Holvik K et al Older hip fracture patients. Three groups with different needs. *BMC Geriatr* 2010
123. Pioli G et al Modifiable and non-modifiable risk factors affecting walking recovery after hip fracture. *Osteoporos Int* 2016
124. Pioli G, Frondini C, Lauretani F et al Time to surgery and rehabilitation resources affect outcomes in orthogeriatric units. *Arch Geront Geriatr* 2012
125. Pioli G, Barone A, Mussi C, BelleliG, Trabucchi M GIOG The management of hip fracture in the older population. Joint position statement by Gruppo Italiano Ortogeriatría Aging Clin Exp Res 2014
126. IOF (a) IOF (b) Capture the Fracture. Fracture Liaison Service. International Fracture Liaison Service Toolkit.
127. Leal J Gray AM and the REFReSH Study Group. Cost-Effectiveness of Orthogeriatric and Fracture Liason Service models of care for hip fracture patients: a population based study, *J Bone Miner Res* 2017
128. McLellan AR Wollowacs SE, Zimovetz EA, Berd SM, Lock S, McCrink L, Adekunle F, Roberts D. Fracture Liaison Services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. *Osteopor Int* 2011
129. Cavagnaro P, Giusti A, Pleitavino F, Odetti P, Santolini F, Bianchi G, Bottaro LC. Fracture Liaison Service: un modello di management di continuità assistenziale per la fragilità scheletrica nell'anziano tra ospedale e territorio. *I Luoghi della Cura* 2018
130. Benjamin Osipov, Armaun J. Emami, Blaine A. Christiansen Systemic Bone Loss After Fracture *Clin Rev Bone Miner Metab*. Dec 2019
131. Raymond E. Cole, Steven T. Harris Preventing Non vertebral Osteoporotic Fractures With Extended-Interval Bisphosphonates: Regimen Selection and Clinical Application

Medscape J Med. 2009

132. Subhajit Das, Julie C Crockett Osteoporosis: a current view of pharmacological prevention and treatment Drug Des Devel Ther. 2013

133. Bonnet N Ferrari S et al. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. The Journal of Clinical Investigation.

134. Houchen Lyu, Bakr Jundi, Chang Xu, Sara K Tedeschi, Kazuki Yoshida, Sizheng Zhao, SU Nigwekar, BZ Leder, DH Solomon Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ,J Clin Endocrinol Metab. 2019 May